

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA
PAUTA FLEXIBLE, GUIADA POR TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA (OCT), DE RANIBIZUMAB
(LUCENTIS®) EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD
(DMAE) EXUDATIVA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Juan Reche Frutos

Bajo la dirección de los doctores

Julián García Feijóo
David Díaz Valle

Madrid, 2012

2012

*EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE UNA PAUTA
FLEXIBLE, GUIADA POR
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA
ÓPTICA (OCT), DE RANIBIZUMAB
(LUCENTIS®) EN EL
TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR
ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)
EXUDATIVA*

Tesis Doctoral.
Juan Reche Frutos.
Universidad Complutense de Madrid.



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA
PAUTA FLEXIBLE, GUIADA POR TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA (OCT), DE RANIBIZUMAB
(LUCENTIS®) EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD
(DMAE) EXUDATIVA**



Tesis Doctoral

Juan Reche Frutos

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de

Madrid

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA.

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UNA PAUTA FLEXIBLE,
GUIADA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT), DE
RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE) EXUDATIVA**

Director: Julián García Feijoó

Codirector: David Díaz Valle

Tesis Doctoral

Madrid, marzo de 2012

Trabajo de Investigación para optar al grado de Doctor en Medicina

ÍNDICE

Agradecimientos.....	1
Índice de abreviaturas.....	2
Índice de tablas.....	4
Índice de figuras.....	6
I. Resumen.....	8
II. Divulgación científica.....	14
III. Principales aportaciones científicas.....	15
1. Introducción.....	17
1.1. Concepto y clasificación de la DMAE.....	17
1.2. Epidemiología de la DMAE.....	19
1.3. Fisiopatología de la DMAE exudativa.....	21
1.4. Tratamiento de la DMAE exudativa.....	24
1.4.1. Fotocoagulación con láser.....	24
1.4.2. Terapia fotodinámica.....	25
1.4.3. Otros tratamientos: cirugía, termoterapia transpupilar.....	25
1.5. Ranibizumab y otros antiangioéicos.	26
1.5.1. Desarrollo de ranibizumab.....	26
1.5.2. Estudios pivotaes MARINA y ANCHOR.....	33
1.5.3. Estudios de reducción de dosis: PIER y PrONTO.....	39
1.6. Estrategias flexibles de tratamiento con ranibizumab.....	42
1.7. Evaluación anatómica de la DMAE exudativa.....	44
1.7.1. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	44
1.7.2. Angiografía con fluoresceína (AFG) y verde de indoc (AVI).....	45
1.7.3. Patrones de respuesta anatómica a ranibizumab.....	45

2. Hipótesis y objetivos del estudio.....	47
3. Material y métodos.....	48
3.1. Tipo de estudio.....	48
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	48
3.3. Diseño del estudio.....	53
3.3.1. Agudeza visual.....	53
3.3.2. Tomografía de coherencia óptica.....	54
3.3.3. Fotografía en color de la retina.....	56
3.3.4. Angiografía con contraste.....	57
3.4. Técnica de inyección de ranibizumab.....	66
3.5. Retirada del estudio y uso de otros tratamientos concomitantes.....	67
3.6. Variables del estudio.....	68
3.7. Análisis estadístico.....	74
4. Resultados.....	76
4.1. Características basales.....	76
4.2. Resultados visuales.....	79
4.3. Resultados anatómicos.....	82
4.4. Número de inyecciones de ranibizumab.....	84
4.5. Factores pronósticos que influyen en la agudeza visual final.....	86
4.6. Factores anatómicos que predicen la respuesta anatómica a ranib.....	90
4.7. Ranibizumab en RAP, VCP y NVC no subfoveal.....	98
4.8. Acontecimientos adversos.....	111
5. Discusión.....	115
6. Conclusiones.....	159
7. Bibliografía.....	160

Anexos.

1. Artículo en Eur J Ophthalmol. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. Eur J Ophthalmol 2008;18:645-648.
2. Artículo en Eur J Ophthalmol. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP Stage on visual outcome. Eur J Ophthalmol 2011;21:783-788.
3. Documento de Consentimiento del paciente para participar en el estudio.
4. Ficha técnica de lucentis.

AGRADECIMIENTOS

A Gloria y Juan, mis padres, por su gran apoyo en mi formación.

A Cristina, mi mujer, por compartir con inmensa generosidad este periodo.

A Álvaro y Beatriz, mis hijos, de quienes he recibido motivación y afecto para realizar este trabajo.

A Julián García Feijoó, mi Director de Tesis, con mi agradecimiento por todo el apoyo e interés tomado en la realización de esta Tesis.

A David Díaz Valle, co-director de esta Tesis, por su apoyo y disponibilidad para resolver algunas cuestiones generadas en la realización del trabajo.

Al Profesor Julián García Sánchez, por haber estimulado y creado las condiciones ideales para la investigación en nuestro centro.

A Juan Donate López, por haber compartido conocimientos e inquietudes en estos años.

A todos los miembros del Servicio de Oftalmología del hospital Clínico San Carlos.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA: Acontecimientos Adversos.

ACV: Accidente Cerebrovascular.

AD: Áreas de Disco.

ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration.

AFG: Angiografía con Fluoresceína.

AV: Agudeza Visual.

AVI: Angiografía con Verde de Indocianina.

BMC: Biomicroscopia.

CATT: Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial.

DE: Desviación Estándar.

DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

EXCITE: Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD).

FDA: Food and Drug Administration.

HF1: Factor de Complemento 1.

HRA: Heidelberg Retinal Angiography.

HTA: Hipertensión Arterial.

LSR: Líquido Subretiniano.

MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

MC: Mínimamente Clásica.

MPS: Macular Photocoagulation Study.

NVC: Neovascularización Coroidea.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica.

OR: Odds Ratio.

PC: Predominantemente Clásica.

PIER: Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double Masked, Sham Injection Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab.

PIO: Presión Intraocular.

PRN: Pro Re Nata.

PrONTO: Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD treated with Intraocular Ranibizumab.

RAP: Proliferación Angiomatosa Retiniana.

SAILOR: Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD.

SNP: Polimorfismos de Nucleótido Único.

SUSTAIN: Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration.

TFD: Terapia Fotodinámica.

TTT: Termoterapia Transpupilar.

VCP: Vasculopatía Coroidea Polipoidea.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

ÍNDICE DE TABLAS

1. Criterios de exclusión del estudio.
2. Calendario de visitas en el estudio.
3. Variables de eficacia secundaria.
4. Características basales (I). Aspectos demográficos y tratamientos previos.
5. Características basales (II): aspectos angiográficos y funduscópicos.
6. Características basales (III). Aspectos tomográficos
7. Características basales (IV). Variables cuantitativas
8. Cambio en la agudeza visual entre visitas inicial y final (0-12), inicial y tras dosis de carga (0-3) y tras dosis de carga y final (3-12), en función de la composición de la lesión.
9. Correlación entre la agudeza visual y el grosor retiniano en cada visita del estudio.
10. Distribución del número de pacientes por número de tratamientos.
11. Distribución del número de casos según el número de meses sin tratamiento.
12. Análisis univariable de las variables cualitativas respecto a la agudeza visual final.
13. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual a los 12 meses, ajustada por la agudeza visual basal.
14. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual a los 12 meses, ajustada por la agudeza visual basal y a los 3 meses.
15. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en cada visita según el patrón de respuesta anatómica: favorable o desfavorable.
16. Evolución del grosor retiniano en función del patrón de respuesta anatómica.
17. Análisis univariable de las características basales cualitativas según el patrón de respuesta anatómica.
18. Análisis univariable de las características basales cuantitativas según el patrón de respuesta anatómica.
19. Modelo de regresión logística para predecir un patrón de respuesta anatómica favorable a los 12 meses de seguimiento.

20. Características basales de los casos con RAP
21. Características basales de los casos de RAP en función del estadio
22. Evolución de la agudeza visual en función del estadio de RAP.
23. Evolución del grosor retiniano medio en función del estadio de RAP.
24. Características basales de los casos con VCP
25. Características basales de la NVC no subfoveal y subfoveal.
26. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual final.
Variables que influyen significativamente en la agudeza visual final (n 206 casos).
27. Resumen de casos clínicos de desgarro del EPR.
28. Cambio medio en la agudeza visual en varios estudios clínicos
29. Porcentaje de pacientes que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión, ganan más de 15 letras de visión y ganan 0 o más letras de visión.
30. Cambios en el grosor retiniano medio, medido en OCT.
31. Distribución de las principales características basales entre estudios.
32. Criterios de retratamiento en diversos estudios clínicos.

ÍNDICE DE FIGURAS

1. DMAE seca. Retinografía de un paciente en el que se aprecian drusas y alteración del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR).
2. DMAE húmeda; retinografía en la que se observa la presencia, a nivel macular, de una lesión grisácea (NVC) con hemorragias y exudados (signos de aumento de permeabilidad del tejido neovascular).
3. Evolución natural de la Neovascularización Coroidea
4. Proceso de formación de ranibizumab y bevacizumab.
5. Influencia del peso molecular en la absorción retiniana.
6. Esquema de tratamiento del estudio PIER.
7. Cambio medio en la agudeza visual a los 12 meses en los tres grupos del estudio PIER.
8. Diseño del estudio PrONTO
9. Evolución de agudeza visual en el estudio PrONTO.
10. Criterio 3 de inclusión en el estudio.
11. Signos de progresión reciente de la NVC mínimamente clásica u oculta.
12. Ejemplos de criterios de exclusión del estudio.
13. Estrategia rápida de baja resolución de OCT (Fast Macular Thickness)
14. Estrategia lenta de alta resolución en OCT. (Macular Thickness Map).
15. NVC predominantemente clásica.
16. NVC mínimamente clásica.
17. NVC oculta.
18. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)
19. Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP).
20. Coexistencia de NVC oculta a nivel subfoveal y de una VCP inferior en el mismo caso.
21. AFG de lesión no subfoveal.
22. Patrón de respuesta anatómica favorable (I).
23. Patrón de respuesta anatómica favorable (II).
24. Patrón de respuesta anatómica favorable (III).
25. Patrón de respuesta anatómica favorable (IV).
26. Patrón de respuesta anatómica desfavorable (I).
27. Patrón de respuesta anatómica desfavorable (II).

- 28.No respondedor con buena respuesta inicial (I).
- 29.No respondedor con buena respuesta inicial (II).
- 30.Evolución mensual de la agudeza visual.
- 31.Cambio media y desviación estándar en la agudeza visual entre las visitas inicial y final en función del percentil de agudeza visual basal.
- 32.Porcentaje de casos que ganan más de 15 letras entre las visitas inicial y final en función de la agudeza visual basal.
- 33.Evolución del cambio medio en el grosor retiniano a lo largo del estudio (micras).
- 34.Distribución del número de tratados (por encima de 0) bien por actividad de novo o por persistencia de actividad y de no tratados (por debajo de 0) por inactividad de la lesión o por ausencia de respuesta al tratamiento previo.
- 35.Evolución de la agudeza visual según la respuesta anatómica.
- 36.Evolución de la agudeza visual entre casos sin recidiva y casos con recidiva y buena respuesta anatómica a ranibizumab.
- 37.Distribución de los porcentajes de casos que ganan más de 15 letras, ganan entre 0 y 14 letras, pierden entre 1 y 14 letras y pierden más de 15 letras según la respuesta anatómica.
- 38.Evolución del grosor retiniano según la respuesta anatómica.
- 39.Evolución de la agudeza visual en RAP.
- 40.Evolución del grosor retiniano en RAP.
- 41.Evolución de la agudeza visual en función del estadio de RAP.
- 42.Porcentaje de pacientes con ganancia y pérdida de agudeza visual entre las visitas 0 y 12 en función del estadio de RAP.
- 43.Evolución del grosor retiniano medio en función del estadio de RAP.
- 44.Evolución de la agudeza visual en VCP.
- 45.Evolución del grosor retiniano en VCP.
- 46.Evolución de la agudeza visual en NVC de localización no subfoveal y subfoveal.
- 47.Evolución del grosor retiniano central en NVC no subfoveal y subfoveal a lo largo del seguimiento.

I. RESUMEN

Justificación.

Los estudios pivotaes de ranibizumab en el tratamiento de la DMAE exudativa, conocidos por los acrónimos MARINA y ANCHOR, demostraron que la administración mensual de ranibizumab conseguía mejorar la agudeza visual media de los pacientes.

Para tratar de reducir los riesgos asociados al tratamiento continuado, reducir el coste económico y evitar la inyección cuando la lesión está inactiva se han realizado varios ensayos clínicos con diversas pautas de administración fijas o flexibles.

Los autores del estudio PrONTO, una serie de 40 pacientes tratados en un solo centro, observaron que, con un régimen flexible de administración de ranibizumab, se podía conseguir un beneficio anatómico y visual similar a los ensayos realizados con inyección mensual, con un número significativamente menor de inyecciones.

En la presente Tesis, se pretende analizar la eficacia de una pauta flexible de ranibizumab en una serie clínica más extensa, así como la existencia de factores basales, anatómicos y visuales, que pueden influir en los resultados visuales y en la respuesta anatómica del paciente.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar el cambio en la Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) entre las visitas basal y final (12 meses), tras la administración de ranibizumab en una pauta flexible..

Objetivos secundarios:

Describir el porcentaje de pacientes que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión y que ganan más de 15 letras de visión.

Evaluar el cambio en el grosor retiniano, medido por OCT, entre las visitas basal y final.

Describir el número medio de inyecciones al final del estudio y su distribución a lo largo del mismo.

Estudiar los factores predictivos basales y de la visita 3, que influyen en la agudeza visual final.

Describir la existencia de factores predictivos que pueden influir en la respuesta anatómica a ranibizumab.

Evaluar la eficacia y seguridad de esta pauta flexible de ranibizumab en el tratamiento de la Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y de la Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP) y la Neovascularización Coroidea (NVC) no subfoveal.

Material y métodos

Estudio observacional de cohortes prospectivo, no comparativo, de doce meses de duración. Se incluyen casos de Neovascularización Coroidea (NVC), Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP), con una Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) de 24 letras y área neovascular superior al 50%.

Con carácter mensual se determina la MAVC y se realizan retinografía y tomografía de coherencia óptica (OCT). Con carácter obligatorio en la visita basal y eventual a partir de la visita tres, se realiza angiografía con fluoresceína (AFG) y verde de indocianina (AVI).

Se administran inyecciones intravítreas de ranibizumab a todos los pacientes en la visita 0, en el mes 1 y en el mes 2. A partir del mes 3, se indica retratamiento si: (1) aparece edema intrarretiniano, líquido subretiniano (LSR) o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP), (2) persiste fluido sub-intrrretiniano un mes después de la inyección previa, (3) evidencia de fuga

angiográfica y (4) aparición de una hemorragia reciente. Asimismo, no se efectúa retratamiento si no existe edema intrarretiniano o LSR y si, después de tres tratamientos consecutivos, la reducción en el grosor retiniano central es inferior al 10% del grosor previo, en ausencia de empeoramiento visual o angiográfico.

El paciente puede ser retirado del estudio por retirada del consentimiento, pérdida del seguimiento o abandono voluntario del mismo o bien por la aparición de acontecimientos adversos severos.

La variable principal del estudio ha sido la mejor agudeza visual corregida (MAVC), obtenida a lo largo del seguimiento entre la visita basal y final (12 meses). Se ha realizado un modelo de regresión lineal para evaluar qué factores predictivos pueden influir en la agudeza visual final.

Se ha clasificado la respuesta anatómica como favorable o desfavorable, analizando la existencia de factores pronósticos basales que pueden predecir una respuesta anatómica favorable, mediante un modelo de regresión logístico.

Resultados

Se han incluido 272 ojos de 255 pacientes (152 mujeres y 103 hombres), con una edad media de 77,08 (DE 7,02) años. Se han diagnosticado 106 casos con NVC, 53 casos con RAP y 13 casos con VCP.

La agudeza visual ha mejorado al final de estudio una media de 3,4 letras ($p < 0,001$). En la visita 3, tras la dosis de carga la MAVC ha aumentado 7,4 letras. Entre las vistas 3 y 12, se observa una pérdida media de 4 letras (figura A).

El grosor retiniano central, medido por OCT, se ha reducido significativamente en todas las visitas respecto a la basal. Tras la dosis de carga, se ha observado el mayor descenso en el grosor retiniano, seguido de un ligero incremento entre las visitas 3 y 12.

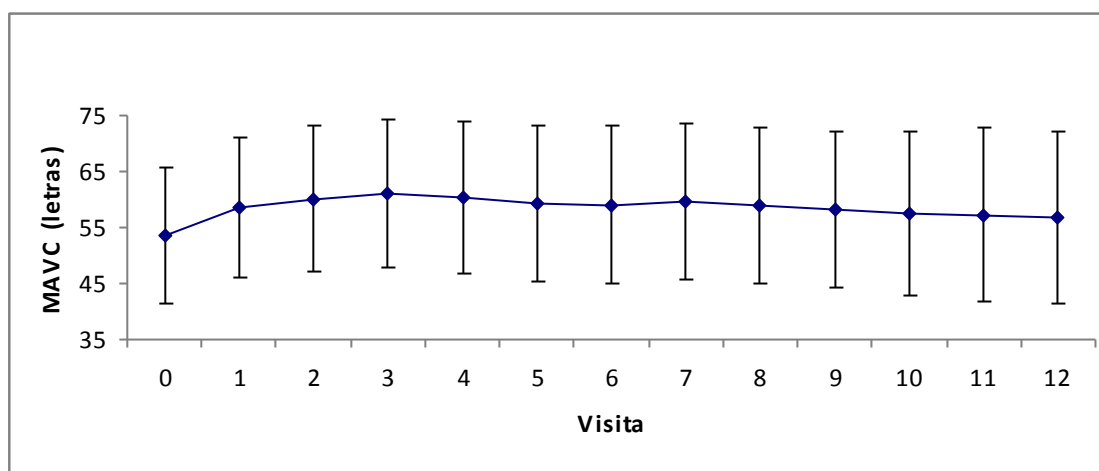


Figura A. Evolución mensual de la agudeza visual. $p < 0,001$ en todas las visitas respecto a la basal. MAVC = Mejor Agudeza Visual Corregida.

La media de tratamientos en el estudio ha sido de 5,8 inyecciones de ranibizumab. El tiempo transcurrido hasta el primer retratamiento ha sido una media de 3,47 meses.

En el modelo de regresión lineal, tras ajustar la agudeza visual final con la inicial, se asocian significativamente a una mayor agudeza visual final, la composición de NVC predominantemente clásica, el menor grosor retiniano central basal y la ausencia de tratamientos previos.

Al incluir variables de la visita tres, se observa que la presencia de edema intrarretiniano en la visita tres y la composición tipo VCP se asocian a un peor pronóstico al final del seguimiento.

Se ha observado una respuesta anatómica favorable en 209 casos (76,8%) con ausencia de recidiva en todo el seguimiento en 37 casos y recurrencias con inactividad de la lesión con la reinyección de ranibizumab en 172 casos. Se ha observado una respuesta anatómica desfavorable en 63 casos (23,2%) con persistencia de la actividad de la lesión a pesar de la inyección de ranibizumab.

Los casos con buena respuesta anatómica a ranibizumab se han comportado visualmente mejor a lo largo del seguimiento. En el modelo de

regresión logística se ha observado que la composición de NVC predominantemente clásica y el RAP se asocian a una mayor probabilidad de tener una respuesta anatómica favorable, mientras que la existencia de LSR en el OCT inicial y el incremento de edad se asocian a una respuesta anatómica desfavorable.

Se han incluido 53 casos de RAP, con una mejoría media al final del estudio de 2,7 letras ($p=0,035$). Se ha observado que el estadio de RAP influye significativamente en la agudeza visual final. Se han incluido 13 casos de VCP, con una pérdida media de 2,31 letras al final del seguimiento. Finalmente, se han estudiado 29 casos de NVC no subfoveal, con una mejoría media de 6,9 letras, si bien al ajustar la agudeza visual final con otras variables, se ha observado que la localización no subfoveal no influye significativamente en la agudeza visual final.

Conclusiones

1. La administración de ranibizumab en una pauta flexible de tratamiento ha mejorado significativamente la agudeza visual a los doce meses de seguimiento.
2. Cerca del 95% de los casos evitan la pérdida de más de quince letras y el 12% gana más de 15 letras al final del estudio..
3. El tratamiento con ranibizumab reduce significativamente el grosor retiniano central en todas las visitas respecto a la basal.
4. La media de tratamientos en el estudio ha sido de 5,8 inyecciones de ranibizumab (DE 1,87).
5. La composición angiográfica de NVC predominantemente clásica, implica un mejor pronóstico visual, mientras que el mayor grosor tomográfico y la existencia de tratamientos previos implican un peor pronóstico. Al introducir algunas variables de la visita del tercer mes, se observa que la composición VCP y la presencia de edema

intrarretiniano, tienen un carácter predictivo negativo sobre la agudeza visual final.

6. Más del 75% de los casos han tenido un comportamiento anatómico favorable; especialmente asociada a la composición de NVC predominantemente clásica y el RAP, mientras que la existencia de líquido subretiniano en el OCT inicial y el incremento de edad se asocian a una respuesta anatómica desfavorable.
7. El estadio de RAP influye significativamente en la agudeza visual en la visita final. La agudeza visual empeora ligeramente en las lesiones tipo VCP. El comportamiento de la NVC no subfoveal ha sido similar al de la subfoveal.

II. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Con los datos obtenidos en la presenta Tesis, se han publicado dos artículos:

1. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. Eur J Ophthalmol 2008;18:645-648. Ver Anexo 1
2. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP Stage on visual outcome. Eur J Ophthalmol 2011;21:783-788.

Asimismo, se han presentado dos comunicaciones en sendos congresos de la Sociedad Española de Retina y Vítreo:

1. Eficacia a corto plazo de Ranibizumab (lucentis) en la Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP). Presentado en Zaragoza el 7 de marzo de 2008.
2. Factores predictivos en la respuesta anatómica a ranibizumab en la DMAE exudativa. Presentado en Madrid el 4 de marzo de 2011.

III. Principales aportaciones científicas.

El incremento, estadísticamente significativo, de 3,4 letras de la agudeza visual a los 12 meses de seguimiento, el elevado porcentaje de casos que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión (94,5%) y el bajo porcentaje de pacientes que empeoran más de 15 letras (5,5%) indican el efecto beneficioso de la pauta de ranibizumab establecida., en una población amplia de casos (272), con unos criterios de inclusión más amplios que en la mayoría de estudios de la literatura y cubriendo todo el espectro de la DMAE exudativa.

Aunque se ha observado un incremento en la agudeza visual media y una reducción del grosor retiniano, con una media de tratamientos relativamente baja, no se han conseguido mantener los resultados obtenidos tras la dosis de carga, a pesar de haber realizado el retratamiento con la intención de preservar la mácula libre de fluido durante el mayor tiempo posible.

Hemos observado la influencia de algunos factores predictivos en la agudeza visual final, ajustando dicho modelo por la agudeza visual inicial, siendo especialmente novedoso por la ausencia de estudios al respecto, la observación de que la existencia de tratamientos previos y la presencia de edema intrarretiniano influyen significativamente en una peor agudeza visual final. Asimismo, dado que el estudio ha incluido casos con NVC, RAP y VCP, es interesante observar cómo la NVC predominantemente clásica se ha asociado a una mejor agudeza visual final mientras que la VCP ha tenido un marcado carácter predictivo negativo.

A diferencia del concepto tradicional de respondedor o no respondedor en función de la agudeza visual, se ha realizado una clasificación novedosa de la respuesta anatómica, así como un estudio de los factores que pueden influir en la misma.

Por último, hemos analizado la respuesta a ranibizumab en RAP, VCP y NVC no subfoveal, destacando el hallazgo de que el estadio de RAP influye significativamente en el comportamiento anatómico y visual.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y clasificación de DMAE:

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de alteraciones degenerativas progresivas en el área macular de la retina.

La DMAE se clasifica en dos tipos¹; la forma seca o atrófica y la húmeda o exudativa. La DMAE seca (figura 1), se caracteriza por la presencia de drusas y el deterioro de los fotorreceptores, el Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y la coriocapilar en la zona macular. Se traduce generalmente en una disminución lenta de la agudeza visual².



Figura 1. DMAE seca. Retinografía de un paciente en el que se aprecian drusas y alteración del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR).

La DMAE exudativa se define por la presencia de una Neovascularización Coroidea (NVC); esto es, la aparición anómala de una estructura formada, sobre todo, por neovasos de origen coroideo con tendencia a desarrollar un crecimiento progresivo en el área macular (figura 2). La NVC produce extravasación de sangre, células inflamatorias y exudados de contenido lipídico³.

Recientemente se han incluido otras dos entidades dentro del concepto de DMAE neovascular: la Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) en la que la estructura neovascular tiene un marcado componente intrarretiniano inicialmente y la Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP) en la que aparece una red anómala en la circulación coroidea, terminada en unas dilataciones saculares.

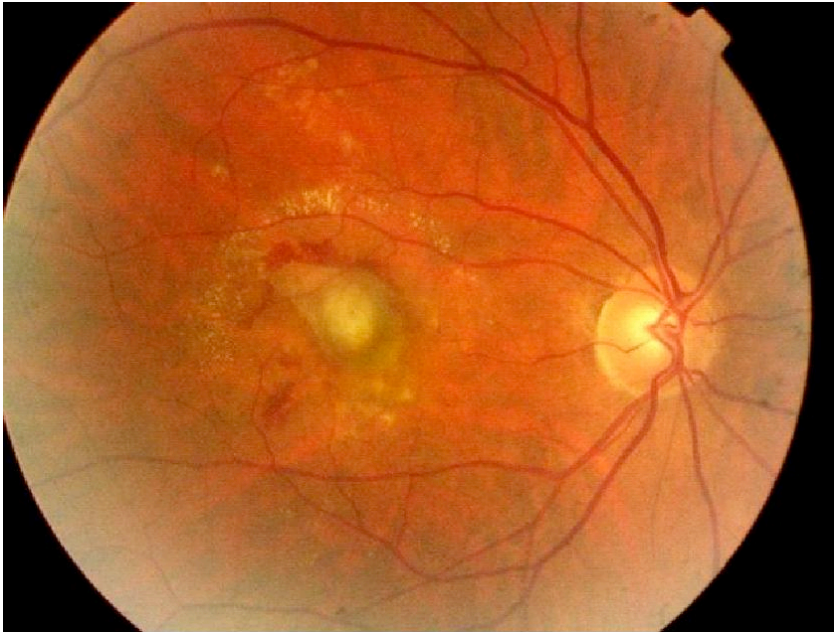


Figura 2. DMAE húmeda; retinografía en la que se observa la presencia, a nivel macular, de una lesión grisácea (NVC) con hemorragias y exudados (signos de aumento de permeabilidad del tejido neovascular).

La NVC, el RAP o la VCP pueden producir pérdida de agudeza visual rápida, pudiendo manifestarse como un desprendimiento del EPR, exudación hacia el tejido retiniano y finalmente áreas de fibrosis subretiniana en el área macular¹ (figura 3).

Aunque la DMAE exudativa representa sólo el 10-15% de todos los casos de DMAE, es la causa de más del 80% de los casos de pérdida grave de visión⁴.

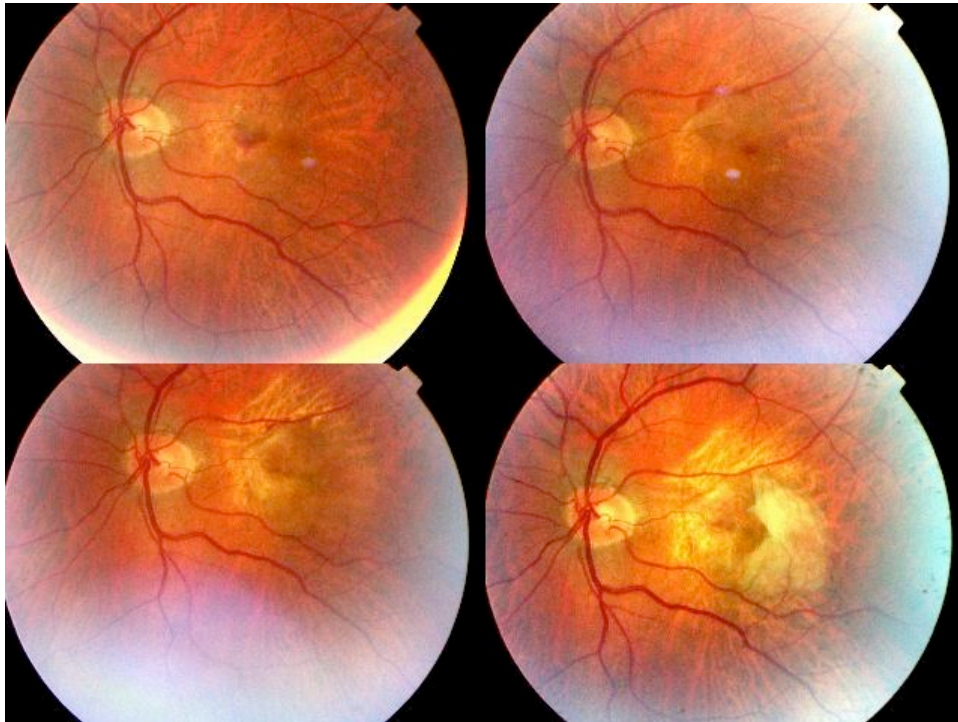


Figura 3. Evolución natural de la Neovascularización Coroidea; retinografías seriadas en un paciente con DMAE exudativa, desde una lesión inicial, con pequeño tamaño y sangre perilesional (arriba, izquierda) hasta una cicatriz disciforme de gran tamaño y predominio de fibrosis (abajo, derecha).

1.2. Epidemiología de la DMAE.

La DMAE supone la causa de ceguera legal más frecuente en los países occidentales⁵, si bien los cálculos de prevalencia de la enfermedad son sumamente variables (1-43%) según la definición de DMAE y el sistema de clasificación empleados⁶. Se prevé, además, que la prevalencia de DMAE aumente un 50% para el año 2020 como consecuencia del incremento de población anciana por el aumento de la esperanza de vida en occidente⁷.

La etiología de la DMAE resulta de una compleja interacción de factores genéticos, metabólicos y ambientales, entre los que sobresale la edad.

La edad es el factor de riesgo más importante; la prevalencia de DMAE aumenta con la edad; es infrecuente por debajo de los 55 años, aumentando su prevalencia de forma exponencial a partir de los 70. Según el estudio Beaver Dam, una de cada tres personas de más de 70 años, tendrá lesiones de

maculopatía asociada a la edad en los siguientes cinco años, progresando a una forma más avanzada a partir de los 80 años⁸.

Además de la edad, se han identificado algunos factores de riesgo que, podemos clasificar en función de las características del paciente, su estilo de vida o la presencia de antecedentes personales patológicos.

Dentro de las características del paciente, se ha observado que el **sexo femenino** se asocia a un mayor riesgo de DMAE que el masculino especialmente a partir de los 75 años⁹. La DMAE es asimismo, más frecuente en población **caucásica** que en asiáticos o afroamericanas¹⁰. En tercer lugar, la **predisposición genética** suscita gran interés en la actualidad, al observarse que los familiares de primer grado de los pacientes con DMAE tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad¹¹.

En 2005, algunos autores describieron el aumento de riesgo de DMAE asociado a polimorfismos del factor de complemento H (HF1)¹². Se han descrito otros tres genes que pueden comportar un riesgo de DMAE: LOC387715, PLEKHA1 y HTRA1; su papel en la fisiopatología de la enfermedad es todavía contradictorio, pero la evidencia sugiere que ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP) en los genes LC387715 y HTRA1 contribuyen al desarrollo de DMAE¹³. Otros genes han mostrado una correlación positiva con el riesgo de DMAE o bien con un efecto protector frente a la misma. Probablemente, varias combinaciones de genes contribuyan a producir el riesgo de aparición de una DMAE.

En cuanto al estilo de vida, el **tabaquismo** aumenta el riesgo de DMAE de forma dosis dependiente¹⁴. Las personas que fuman más de 25 cigarrillos al día tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de padecer DMAE con pérdida de visión que las personas que nunca han fumado¹⁵. Por otra parte, la **baja ingesta de antioxidantes o luteína** aumenta el riesgo de DMAE¹⁶.

Respecto a los antecedentes personales se ha propuesto que la enfermedad cardiovascular previa, los niveles elevados de colesterol y la cirugía previa de cataratas, se asocian a un mayor riesgo de DMAE¹⁷.

1.3. Fisiopatología de la DMAE exudativa.

La DMAE exudativa se caracteriza por la existencia de una neovascularización coroidea (NVC), generalmente, en el área macular. La NVC se genera por un proceso de angiogénesis, es decir, de formación y maduración de nuevos vasos sanguíneos a través de la gemación o separación desde vasos ya existentes, en este caso, desde vasos coroides.

Los neovasos procedentes, habitualmente, de la coriocapilar penetran a través de la membrana de Bruch en el espacio sub-EPR, pudiendo desarrollarse en el espacio subretiniano. En su evolución, se asocian a una proliferación fibrovascular produciendo en estadios finales una cicatriz disciforme (figura 3), con destrucción del EPR y los fotorreceptores.

La patogenia de la DMAE exudativa es un proceso complejo en el que el estrés oxidativo desencadena un aumento de moléculas inflamatorias y proangiogénicas, que desencadenan una cascada angiogénica¹⁸.

La formación de vasos sanguíneos desempeña una función relevante en muchos procesos fisiológicos como la reparación de heridas, la lesión hipóxica o la reproducción. En estas circunstancias, la vasculogénesis es un proceso regulado por el que se forman nuevos vasos sanguíneos mediante la ramificación de la vasculatura existente. En la DMAE, sin embargo, la angiogénesis produce un crecimiento desordenado de neovasos, de comportamiento anómalo.

Para que la angiogénesis tenga lugar, es necesario que exista un desequilibrio a favor de la señalización proangiogénica¹⁹; bien porque exista un aumento los factores proangiogénicos o bien por una disminución de los factores antiangiogénicos.

En condiciones normales, las células endoteliales de los vasos coroides, son resistentes a los estímulos angiogénicos; sin embargo, en la DMAE concurren situaciones patológicas de hipoxia, isquemia o inflamación que inclinan la balanza hacia la señal proangiogénica. De esta forma, la existencia de alteraciones previas como el engrosamiento o lesión de la membrana de Bruch, la presencia de drusas blandas confluentes o la disfunción del EPR generan un entorno que facilita el inicio de la angiogénesis.

El deterioro de la función celular del EPR es un signo crucial para el desarrollo de la NVC. La deficiencia fagocitaria y metabólica dependiente de la edad de las células del EPR, dan lugar a la acumulación progresiva de lipofucsina, que puede conducir a la apoptosis de las células del EPR. La lipofucsina, además, absorbe la luz que daña el EPR y atrae a los macrófagos, con lo que provoca una respuesta autoinmune local que conduce a la inflamación crónica²⁰. Por otra parte, los productos de fotooxidación de lipofucsina en las células del EPR actúan también como desencadenantes para la activación del complemento, con lo que contribuye también a producir una inflamación localizada crónica.

La inflamación, por tanto, es un proceso íntimamente ligado a la angiogénesis en la DMAE exudativa: por una parte, existe un fenómeno inflamatorio en el que participan macrófagos que secretan enzimas proteolíticas (colagenasa y elastasa) que erosionan la membrana de Bruch, facilitando la migración de los neovasos coroideos y, por otra parte, ciertos elementos derivados del proceso inflamatorio como factores del complemento (C3a y C5a) o algunas citoquinas como la interleukina-1 inducen la angiogénesis mediante un aumento de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A)

En 1989, Ferrara et al, publicaron el aislamiento de un mitógeno endotelial celular en el sobrenadante de células hipofisarias bovinas, al que denominaron VEGF²¹. Previamente, la misma proteína había sido descrita como un factor de permeabilidad vascular²².

El VEGF-A es una glicoproteína homodimérica que desempeña un papel crucial en la patogénesis de la DMAE exudativa, debido a que actúa como un mitógeno para las células endoteliales, como un factor quimiotáctico para las células inflamatorias y a través de su efecto promotor de la permeabilidad vascular²³⁻²⁵.

Existen seis isoformas de VEGF-A que se diferencian en su peso molecular, acidez y capacidad de unión a heparina. Las isoformas se generan por un proceso de escisión y unión (splicing) del RNA. Las más pequeñas (isoformas 110, 121, 144 y 165) se segregan y difunden libremente, aunque la

isoforma 165 puede quedar unida a la superficie celular o a la matriz extracelular, mientras que las más grandes (isoformas 189 y 206) se encuentran unidas a la matriz extracelular y tienen gran afinidad por la heparina²⁶.

Todas las isoformas extracelulares se pueden degradar a la isoforma 110 de VEGF, por la acción proteolítica del plasminógeno sobre la isoforma 165. Esta variante, obtenida por proteólisis extracelular en lugar de por splicing del RNA, es funcionalmente activa.

El VEGF puede ser producido por las células endoteliales, los pericitos, las células del EPR, las células gliales, las ganglionares y las de Muller²⁷. El regulador principal de la expresión de VEGF es la hipoxia²⁸, que se comporta como un estimulante potente de la expresión de VEGF.

El VEGF-A es un potente agente promotor de la angiogénesis e inductor de la permeabilidad vascular²⁹. Por una parte, el VEGF ha demostrado ser hasta 50.000 veces más potente que la histamina en el aumento de la permeabilidad microvascular de la dermis³⁰. Dicha hiperpermeabilidad permite un ambiente especialmente favorable para la proliferación vascular.

Por otra parte, el VEGF facilita la degradación de la membrana basal de las células endoteliales mediante la liberación de metaloproteasas y activadores de plasminógeno. Este estímulo hace que las células migren y proliferen.

El VEGF se une a dos receptores con actividad tirosin-kinasa; el R1, que participa en la liberación de factores de crecimiento o reclutamiento de células inflamatorias y el R2 que media propiamente la migración celular y la permeabilidad vascular. La fijación del VEGF a estos receptores lleva a la proliferación de las células endoteliales, además de la alteración de las uniones intercelulares herméticas entre células endoteliales, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular³¹.

Numerosos datos experimentales indican una estrecha correlación entre el VEGF y la neovascularización coroidea secundaria a DMAE: en seres humanos, la concentración de VEGF en humor vítreo fue significativamente más alta en pacientes con NVC que en controles sanos³². Se ha observado

sobreexpresión de VEGF en EPR de pacientes con DMAE, en muestras procedentes de autopsias o membranas extirpadas quirúrgicamente³³. En primates, las inyecciones intravítreas de VEGF inducen proliferación de células endoteliales coroideas³⁴ y, en ratones, la sobreexpresión de VEGF en las células del EPR da lugar a la formación de una NVC³⁵.

1.4. Tratamiento de la DMAE exudativa.

1.4.1. Fotocoagulación con láser.

El ensayo clínico del grupo para la fotocoagulación macular (Macular Photocoagulation Study, MPS) estudió en los años 80 y 90 el empleo de la fotocoagulación con láser en la Neovascularización Coroidea, basándose en el efecto térmico del láser que induce el cierre de la estructura neovascular.

En el MPS se dio gran relevancia a la localización de la lesión respecto a la fóvea y a la composición de la misma. En este sentido, lesiones alejadas de la fóvea, con predominio del componente clásico eran susceptibles de los mejores resultados³⁶, aunque también se trataron lesiones subfoveales buscando un escotoma menos extenso del que produciría la evolución natural³⁷.

Las principales complicaciones de la fotocoagulación con láser son: la aparición de un escotoma irreversible como consecuencia del daño directo de la retina neurosensorial por la acción térmica del propio láser, especialmente grave en NVC subfoveal y, la elevada incidencia de recidiva de la actividad neovascular semanas después de la aplicación del tratamiento, con el consecuente deterioro visual asociado y el crecimiento de la cicatriz meses después de la administración del tratamiento.

En la actualidad, es posible tratar con láser lesiones clásicas bien delimitadas de localización extrafoveal. En el caso de lesiones yuxtafoveales, numerosos autores prefieren el empleo de antiangiogénicos por el riesgo de pérdida visual asociada a la recidiva tras el tratamiento con láser³⁸. También se puede considerar la fotocoagulación con láser en el tratamiento de lesiones peripapilares y en la vasculopatía coroidea polipoidea (VCP) y en la proliferación angiomasiosa retiniana (RAP).

1.4.2. Terapia Fotodinámica con verteporfin.

La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento en la que se inyecta, en primer lugar, un colorante fotosensible (verteporfin, Visudyne®, Novartis, Basilea, Suiza) por vía intravenosa, que, en una segunda fase, es activado en el tejido neovascular por la acción de un láser cuya longitud de onda coincide con el pico de absorción del producto³⁹.

La activación selectiva del fármaco en el tejido neovascular induce un daño selectivo de dicho tejido, ocasionando la oclusión de la estructura neovascular en una reacción mediada por la liberación de radicales libres.

Los ensayos pivotaes con TFD (TAP y VIP), demostraron que la TFD reducía el riesgo de pérdida visual moderada y severa en NVC predominantemente clásica⁴⁰ y tenía un efecto beneficioso respecto al grupo control en NVC oculta, con progresión reciente y tamaño pequeño o agudeza visual inferior a 20/50⁴¹.

A pesar de ello, el cambio medio en la agudeza visual ha sido de una ligera pérdida de visión y el porcentaje de pacientes que mejoran la agudeza visual con la TFD es escaso, por lo que ha sido desplazada por los antiangiogénicos como tratamiento de primera línea en la NVC⁴¹. Por dicho motivo, hoy se considera la utilización de TFD en caso de no poder emplear los antiangiogénicos o en asociación a los mismos.

1.4.3. Otros tratamientos: cirugía, termoterapia transpupilar.

La cirugía de la extirpación de la NVC ha caído progresivamente en desuso conforme han mejorado los resultados del tratamiento intravítreo, por presentar numerosas complicaciones y unos resultados poco reproducibles. En la actualidad, se mantiene la indicación quirúrgica en caso de hemorragia submacular masiva y en algunas membranas yuxtapapilares cuya extensión no afecta a la zona avascular foveal³⁸.

La Termoterapia Transpupilar (TTT) es una variante de fotocoagulación de baja radiancia en la retina, lo que se asocia a un menor daño tisular local y permite el tratamiento del área subfoveal.

Se han publicado diversos ensayos clínicos y series de casos de pacientes con NVC tratados con TTT; aunque los primeros resultados fueron

esperanzadores, no han demostrado una mejoría significativa sobre otras variantes terapéuticas⁴².

1.5. Ranibizumab

1.5.1 Desarrollo de ranibizumab.

Debido al papel evidente del VEGF en la patogenia de la DMAE neovascular, tanto en el crecimiento de la propia lesión neovascular, como en la presencia de signos, como edema o exudación, derivados de un incremento de la permeabilidad de la propia NVC, varias compañías farmacéuticas han desarrollado antagonistas del VEGF para el tratamiento de la DMAE neovascular.

El primer anti-VEGF aceptado por la FDA fue, en 2004, el **pegaptanib sódico** (Macugen®, Pfizer, CA, EE.UU); se trata de un aptámero diseñado para unirse de forma específica a la isoforma 165 del VEGF; la isoforma más frecuente en la enfermedad ocular.

Los resultados de los ensayos clínicos VISION mostraron cierto efecto beneficioso en todos los tipos angiográficos de NVC secundaria a DMAE con un buen perfil de seguridad⁴³.

Sin embargo, la proporción de pacientes que perdían más de tres líneas de visión (15 letras) al final del estudio era cercana al 40% a pesar de estar tratándose de forma continuada, cada 6 semanas, con inyecciones intravítreas de pegaptanib sódico. A diferencia de lo observado posteriormente con ranibizumab, muchos pacientes no dejaban de tener fluido intrarretiniano en la exploración con tomografía de coherencia óptica (OCT) a pesar del tratamiento.

Estos hechos contradicen la idea de que una estrategia dirigida a una sola isoforma (la 165) es suficiente para suprimir la angiogénesis intraocular patológica⁴⁴. El motivo es que la actividad del VEGF no sólo está regulada por el proceso de escisión y unión ("splicing") que genera las diversas isoformas mencionadas sino también por la proteólisis extracelular; diversas metaloproteasas de la matriz extracelular pueden escindir el VEGF 165 y las otras isoformas más largas para generar fragmentos sin unión a heparina

(VEGF 110), con actividad proangiogénica similar, y que no son bloqueados por pegaptanib⁴⁵.

A diferencia de pegaptanib sódico, **ranibizumab** (Lucentis, Novartis) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea todas las isoformas de VEGF-A y sus productos de degradación, biológicamente activos. El origen de ranibizumab está muy ligado al de bevacizumab (Avastin, Genentech, EE.UU), al proceder ambos de la humanización del mismo anticuerpo murino A.4.6.1. En el caso de **bevacizumab**, se aisló el fragmento de unión al antígeno (Fab) humanizado, al que se denominó Fab12, sobre el que se ensambló el anticuerpo (IgG) de longitud completa. En este caso, dado que la indicación principal del bevacizumab era el tratamiento de las metástasis de cáncer colorrectal, se prefirió una IgG de longitud completa de mayor peso molecular y vida media.

De forma paralela, se diseñó ranibizumab desde el mismo anticuerpo Mab A.4.6.1, aunque en este caso, la variante Fab humanizada anti-VEGF, no era la Fab12, sino otra variante diferente, llamada MB1.6, obtenida⁴⁶ por un procedimiento diferente (presentación del fago). A continuación y, habiendo observado que la estructura del Fab12 (la forma Fab del bevacizumab) tenía mayor grado de optimización respecto a la estructura de MB1.6 en el soporte de las CDR (regiones determinantes de complementariedad), se efectuaron diversas variaciones para conseguir la mayor potencia biológica posible (figura 4).

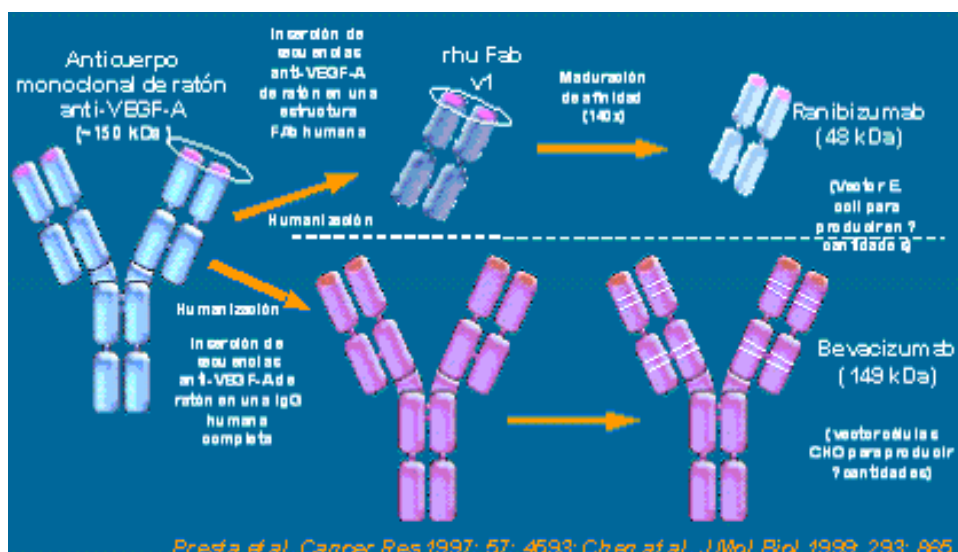


Figura 4. Proceso de formación de ranibizumab y bevacizumab.

Por lo tanto, la diferencia fundamental entre ambas moléculas es que mientras que bevacizumab es un anticuerpo completo (peso molecular de 150 kd), ranibizumab es un fragmento del mismo anticuerpo (Fab, peso molecular de 48 kd).

Este hecho plantea algunas diferencias en el comportamiento intraocular de ambos fármacos; la más significativa es la mejor penetración de ranibizumab en todas las capas de la retina, ya que, por su menor peso molecular, es más difusible. En un estudio con dextranos de diferentes pesos moleculares (figura 5), se observó que existe un límite de exclusión retiniana de 76 kd en el ser humano; moléculas de mayor peso se detienen en las capas limitante interna o plexiforme⁴⁷. Este hallazgo es compatible con la observación hecha en primates o conejos de que, mientras que las Fab penetraban de forma rápida y completa, la mayor parte de las IgG se detenían en la capa plexiforme o limitante interna⁴⁹.

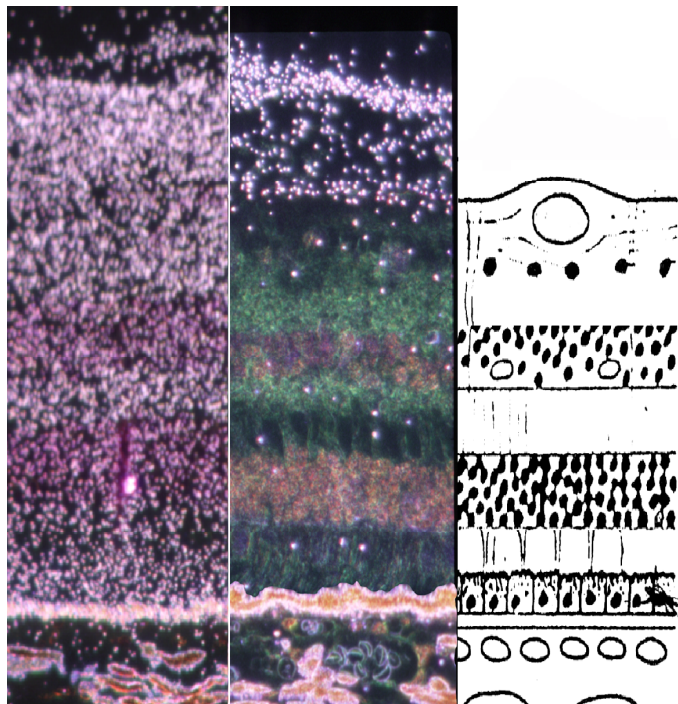


Figura 5. Influencia del peso molecular en la absorción retiniana; columna izquierda: moléculas de bajo peso molecular, columna derecha: moléculas de elevado peso molecular. Tomado de Jackson TL et al⁴⁷.

Además, al haber sido diseñada específicamente para aumentar su potencia biológica, ranibizumab fue 5 a 20 más potente en los bioanálisis en que se midió la mitogénesis de las células endoteliales inducida por el VEGF⁴⁹.

Otras ventajas del uso de una Fab respecto a la IgG completa son: menor posibilidad de efectos secundarios sistémicos, dado que la semivida sistémica de la Fab es de unas horas, mientras que la de la IgG de longitud completa es de hasta 3 semanas⁵⁰ y menor posibilidad de citotoxicidad celular o debida al complemento secundaria a la fracción Fc de la IgG⁵¹.

Se han publicado varias series de casos clínicos con el empleo de bevacizumab en DMAE neovascular, mostrando una mejora de la agudeza visual respecto a la situación basal⁵², una disminución del grosor de la retina en el OCT⁵³ y una reducción de la fuga angiográfica en la mayor parte de pacientes⁵⁴. La posología y el seguimiento en estos estudios han sido diversos.

En su mayor parte, las inyecciones intravítreas de bevacizumab se han considerado seguras, sin acontecimientos adversos oculares o sistémicos significativos.

Se ha ampliado la experiencia sobre la farmacocinética y toxicidad del uso de bevacizumab, observándose en líneas de EPR y modelos animales ausencia de toxicidad ocular a las dosis comúnmente administradas y una vida media similar a ranibizumab, con aparente concentración intravítrea del fármaco más allá de un mes tras la inyección.

Sin embargo, no existen datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados amplios, a largo plazo, sobre la eficacia y la seguridad de bevacizumab

Recientemente, se han publicado los resultados a 12 meses de un ensayo clínico de comparación directa entre ranibizumab y bevacizumab (CATT; comparison of age-related macular degeneration treatments trial), financiado por el National Eye Institute de Estados Unidos, para evaluar directamente la seguridad y eficacia de bevacizumab en comparación con ranibizumab⁵⁵.

En dicho estudio, se ha observado que ambos fármacos tienen un efecto equivalente en la agudeza visual en todas las determinaciones efectuadas a lo largo del seguimiento. El número medio de letras ganadas, el porcentaje de

pacientes que ha mantenido la agudeza visual (pérdida inferior a 15 letras) o que ha aumentado la agudeza visual (ganancia superior a 15 letras) ha sido similar para cada fármaco cuando el régimen de tratamiento (mensual o a demanda) ha sido el mismo.

Se ha observado, sin embargo, que la reducción en el grosor retiniano ha sido superior en los grupos de tratamiento con ranibizumab y que la proporción de pacientes con resolución completa del fluido en la OCT ha sido significativamente mayor entre los tratados con ranibizumab. Estos dos hallazgos parecen justificar la mayor necesidad de inyecciones de bevacizumab en el grupo de tratamiento a demanda. La publicación de los resultados a 2 años puede aportar mayor información sobre la importancia de estos hallazgos.

En cuanto a **ranibizumab**, diversos estudios mostraron la eficacia del mismo en modelos animales; la administración intravítrea de ranibizumab indujo una notable supresión de la neovascularización y la extravasación secundaria a NVC en primates, así como una prevención en el desarrollo de la NVC inducida por láser⁵⁶. Respecto a la farmacocinética en primates, se observó que, después de una sola administración intravítrea, se mantienen concentraciones retinianas biológicamente activas de ranibizumab, durante aproximadamente 1 mes, mientras que las concentraciones séricas son entre 1000 y 2000 veces más bajas que las oculares⁵⁷.

En base a estos resultados, Genentech presentó una solicitud de producto en fase de investigación clínica para ranibizumab en 1999, iniciando los primeros ensayos clínicos en seres humanos. El primero de ellos, denominado FVF1770g⁵⁸, fue un estudio de fase I de búsqueda de dosis, para determinar la dosis máxima tolerada de ranibizumab por cada inyección. Se estudian la seguridad y tolerabilidad de seis dosis de ranibizumab (50, 150, 300, 500, 1000 y 2000 µg) administradas en una única ocasión a diferentes grupos de pacientes de forma consecutiva. Se define la toxicidad relacionada con la dosis en base a cinco criterios: incremento en la inflamación ocular (de al menos 2+), pérdida visual aguda y marcada, elevación mantenida de la presión intraocular (PIO), hemorragia vítrea o hemorragia sistémica severa. En el protocolo, se comienza por la dosis menor (50 µg) hasta completar un grupo de

seis pacientes. Si no hay evidencia de toxicidad relacionada con la dosis a ese nivel, se pasa a la dosis inmediatamente más elevada, hasta completar otra relación de seis pacientes, y así sucesivamente. El estudio se detiene si aparecen dos pacientes con la misma dosis de fármaco, con toxicidad relacionada con la dosis en los 14 días siguientes a la inyección de ranibizumab.

El estudio se detuvo cuando los dos primeros pacientes del grupo de 1000 µg sufrieron toxicidad relacionada con la dosis, por inflamación ocular significativa, por lo que se concluyó que la dosis máxima tolerada de ranibizumab era de 500µg. En conjunto, de los 27 pacientes que fueron finalmente incluidos en el estudio, el 44% experimentaron cierto grado de inflamación ocular, aunque, generalmente, dicha inflamación fue leve, asintomática y no requirió tratamiento salvo en dos casos. La causa de esta respuesta inflamatoria es, en parte, desconocida, aunque parece, al incrementarse de forma directamente proporcional a la dosis de ranibizumab, secundaria al propio fármaco.

A continuación se efectuó un ensayo clínico fase I/II para evaluar la seguridad de las inyecciones repetidas de ranibizumab durante más de 6 meses⁵⁹ (FVF2128g). Se trata de un estudio controlado; al calcular el tamaño muestral, se decidió incluir una ratio 4:1 (cuatro sujetos reciben ranibizumab por cada uno que recibe tratamiento habitual; terapia fotodinámica si NVC predominantemente clásica u observación en otros tipos). Para optimizar la información de seguridad, se incluyó la posibilidad de que los pacientes de uno u otro grupo, pasados los tres primeros meses pudieran cambiar al otro grupo.

De esta forma, se establecieron dos periodos; en el primero, de 3 meses, los pacientes podían recibir ranibizumab (en dos subgrupos, con una inyección cada mes de 300 o 500 µg) o tratamiento habitual (TFD u observación). En la segunda parte, los pacientes podían seguir en el mismo grupo o cambiar al grupo contrario (en el caso de tratarse con ranibizumab, se recibían otras cuatro inyecciones mensuales hasta completar las 30 semanas de seguimiento).

Finalmente, se establecieron dos cohortes; en la primera, 25 pacientes recibieron 0,3 mg de ranibizumab frente a 5 con tratamiento habitual, y, en la

segunda, 28 pacientes recibieron 0,5 mg de ranibizumab frente a 6 pacientes con tratamiento habitual. En la segunda parte, el 82% de los pacientes con tratamiento habitual pasaron a recibir ranibizumab mientras que aproximadamente un 20% de los tratados con ranibizumab se cambiaron a tratamiento habitual.

Ranibizumab fue, en líneas generales, bien tolerado. De nuevo en este estudio, el efecto adverso más frecuente (22%) fue la inflamación leve, no infecciosa, generalmente autolimitada y sin repercusión visual. La patogenia de dicha inflamación se considera, en gran parte, desconocida; se han propuesto diversos factores involucrados, como el propio procedimiento de la inyección, algún componente del vehículo empleado para la misma o bien, la posibilidad de que se traten de inmunorreacciones a ranibizumab (aunque no se detectaron títulos de anticuerpos frente a ranibizumab en ningún paciente).

A nivel visual, los resultados fueron muy favorables para ranibizumab; a los 3 meses, los pacientes tratados con ranibizumab mejoraban la agudeza visual una media de 9,2 letras, frente a la pérdida media de 5,1 letras de los pacientes tratados con TFD u observación ($p=0,0048$). Dicha mejoría era extensiva a otros parámetros; 3.8% de los pacientes tratados con ranibizumab perdían más de 15 letras, frente al 18.2% de los tratados convencionalmente, el 26.4% de los tratados con ranibizumab ganaban más de 15 letras frente al 0% del grupo de tratamiento habitual.

A los 6 meses, la tendencia se mantenía con mejores resultados visuales en el grupo tratado con ranibizumab (+11,7 letras) frente al tratado convencionalmente (-5,3 letras). Asimismo, los pacientes que recibieron tratamiento convencional en la primera fase y ranibizumab en la segunda, mostraron una mejoría de la agudeza visual de unas 5 letras en la segunda parte del estudio. Los resultados eran ligeramente más precoces e intensos en el grupo de 0,5 mg respecto al de 0,3 mg.

En el estudio, se observó también un efecto anatómico beneficioso, al reducirse el área de fuga angiográfica en los pacientes tratados con ranibizumab.

Dado que los mejores resultados se habían obtenido con la dosis más alta de ranibizumab (500 µg), se diseñó un nuevo estudio fase I/II para

determinar si se podría administrar una dosis más alta de ranibizumab de forma segura, si se realizara un aumento escalonado de la dosis⁶⁰. Esta pauta escalonada de ascenso, se basó en estudios de primates, en los que se observó cómo la inflamación dosis-dependiente asociada a ranibizumab podía ser atenuada si se incrementaba secuencialmente la dosis. En seres humanos, se realizaron tres pautas de escalada de la dosis, desde dosis iniciales de 0,3 mg, ascendiendo cada dos o cuatro semanas, hasta llegar a los 2 mg. 27 pacientes completaron el estudio; a las 16 semanas, los resultados fueron similares en las tres pautas ensayadas. El 83% de los pacientes presentó cierto grado de inflamación, pero ésta no se incrementó con la dosis en siguientes inyecciones, por lo que se concluyó que dosis más altas de ranibizumab, administradas más frecuentemente eran bien toleradas.

1.5.2 Ensayos clínicos pivotaes de ranibizumab (MARINA y ANCHOR)

En base a los resultados alentadores obtenidos con ranibizumab en los estudios previos, se planificaron dos grandes ensayos clínicos de fase III, multicéntricos, aleatorizados y controlados, con un diseño de doble enmascaramiento y 24 meses de duración.

En el primero de ellos, estudio MARINA⁶¹, se comparó la administración intravítrea mensual de ranibizumab (0,3 o 0,5 mg) con una inyección simulada de tratamiento, en pacientes con NVC mínimamente clásica u oculta (no existía aprobación para TFD en este tipo de lesiones, en Estados Unidos, en el momento del diseño del estudio).

Se incluyeron 716 pacientes, aleatorizados 1:1:1 entre 0,3 mg, 0,5 mg de ranibizumab e inyección simulada, con más de un 90% de seguimiento a los 12 meses.

Los resultados visuales del estudio resultaron muy favorables para ranibizumab frente al tratamiento simulado en las principales variables de eficacia estudiadas; a los 12 meses, el porcentaje de pacientes que perdían menos de 15 letras era de 94,6% para 0,5 mg de ranibizumab frente al 62,6% para tratamiento simulado; un 33,8% de los tratados con ranibizumab ganaban más de 15 letras, frente al 5% del grupo control y, finalmente, los tratados con ranibizumab ganaban una media de 7,2 letras a los 12 meses, frente a la pérdida de 10,4 letras que tenían los tratados con inyección simulada.

Por otra parte, la mejoría de la agudeza visual era muy precoz; desde los 7 días tras la primera inyección de ranibizumab, se apreciaba mejoría significativa en la agudeza visual. La pauta de inyección mensual, además, permitía mantener los buenos resultados visuales e, incluso, mejorarlos (la ganancia visual pasa de 5,9 letras a los 3 meses a 7,2 letras a los 12 meses).

A los 24 meses, la ganancia absoluta de letras frente a los controles fue clínicamente muy relevante, con 21,5 letras entre los pacientes que recibieron 0,5 mg de ranibizumab y los controles⁶¹.

Los resultados visuales se acompañaban también de buenos resultados anatómicos⁶²; en la angiografía con fluoresceína (AFG), se apreciaba que en los tratados con inyección simulada aumentaban progresivamente a lo largo del primer año el área total de la NVC o el área de tejido fibrótico, que, por el contrario, se mantenían estables en los tratados con ranibizumab. El área de fuga y el área de desprendimiento de retina neurosensorial aumentaban intensamente en los primeros 3 o 6 meses en el grupo de inyección simulada, mientras que se reducían progresivamente con la inyección de ranibizumab. Por último el porcentaje de pacientes que no tenía fuga angiográfica a los 24 meses era de 22% en el grupo de inyección simulada y de 56% en el grupo tratado con 0,5 mg de ranibizumab.

De manera adicional, 51 pacientes del estudio fueron explorados con OCT; el cambio en el grosor de la retina neurosensorial, determinado en el punto central, tendió a 0 en el grupo de tratamiento simulado y se redujo una media de 123 micras a los 12 meses en los tratados con ranibizumab.

Por otra parte, se demostró una mejoría de la función visual medida en un cuestionario de calidad de vida⁶³ en el grupo tratado con ranibizumab, especialmente para actividades de cerca como coser y de lejos como ver la televisión.

Ranibizumab fue, generalmente, bien tolerado. A nivel ocular, la alteración más frecuente fue la inflamación, generalmente leve y asintomática, aunque hubo seis casos de uveítis (tres asociada a cada dosis). Puede que la inflamación también tenga un papel relevante en algunas endoftalmitis (en cuatro de las cinco publicadas, no se aisló patógeno en el cultivo). El

tratamiento con ranibizumab no afectó a la presión intraocular ni a la formación de cataratas.

En cuanto a los efectos adversos no oculares, fueron similares en los tres grupos, aunque el diseño del estudio, no se había realizado para establecer diferencias en el caso de riesgos poco frecuentes. En este sentido, los episodios tromboembólicos arteriales (que incluye infartos de miocardio e ictus no mortales, muertes por causa vascular y muertes por causa desconocida) fueron de 3,8% para el grupo de inyección simulada y de 4,5% para los tratados con ranibizumab. Sí tuvo especial relevancia el incremento de los fenómenos hemorrágicos no oculares que aumentó a lo largo del segundo año del ensayo en los grupos tratados con ranibizumab (5,5% en los tratados con inyección simulada a los 24 meses frente a 8,8% en los tratados con 0,5 mg de ranibizumab).

El segundo ensayo multicéntrico es el estudio ANCHOR⁶⁴, que comparó el tratamiento con ranibizumab con la terapia fotodinámica con verteporfin (visudyne) en pacientes con NVC predominantemente clásica.

Se incluyeron 423 pacientes aleatorizados 1:1:1, entre dos grupos con ranibizumab a dosis de 0,3 o 0,5 mg (más una sesión simulada de TFD, obligatoria en la visita inicial y a criterio del investigador en las siguientes) y un tercer grupo de inyección simulada de ranibizumab y TFD con verteporfin (obligatoria en la visita inicial y a criterio del investigador en las siguientes).

A los 12 meses de evolución, ranibizumab demostró que podía prevenir la pérdida visual y mejorar la agudeza visual, de forma significativa, comparado con la TFD. En todos los objetivos primarios marcados, el ranibizumab fue significativamente mejor que la TFD; el 96,4% de los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab perdían menos de 15 letras (es decir, evitaban la pérdida visual moderada y severa) comparado con un 64,3% de los tratados con TFD. El porcentaje de pacientes que ganaban más de 15 letras era de 40% en los tratados con ranibizumab frente al 5,6% de los tratados con verteporfin. En cuanto al cambio medio en la agudeza visual; éste se situó en una ganancia media de 11,3 letras en el grupo tratado con ranibizumab frente a una pérdida media de 8,5 letras en el grupo de TFD.

De nuevo, la agudeza visual mejora de forma precoz y mantenida a lo largo de los tres primeros meses (una media de 10 letras al tercer mes) para luego tener una ligera mejoría hasta el duodécimo mes (+11,3 letras), con una inyección mensual todos los meses de ranibizumab.

Es también interesante destacar que los resultados del grupo control son bastante similares en los dos estudios, al igual que los resultados entre los dos grupo de tratamiento con ranibizumab con ligeras mejorías para el grupo tratado con la dosis más alta, de 0,5mg.

Anatómicamente, todos los parámetros angiográficos estudiados dan mejores resultados en el grupo de ranibizumab; de esta forma, se aprecia reducción en las áreas de NVC clásica, de fuga y de NVC total (de 0,67, 2,05 y 0,25, respectivamente) frente a un aumento de las mismas en el grupo tratado con TFD (0,54, 0,32 y 1,63 respectivamente).

En cuanto a los efectos adversos oculares, la inflamación ha sido el efecto más frecuente, siendo en la mayoría de casos leve. Parece tener cierto efecto dependiente de la dosis administrada (15% en el grupo de 0,5 mg frente a 10% en el grupo de 0,3 mg de ranibizumab). En aproximadamente el 2% de ambos grupos de ranibizumab, se considera que la inflamación ha sido una uveítis anterior severa. Además, la inmunorreactividad creciente con la dosis (3,9% con anticuerpos frente a ranibizumab en el grupo tratado con 0,5 mg frente al 1,6% del control) parece tener cierta incidencia en la aparición de episodios inflamatorios.

Los efectos adversos oculares más graves fueron un caso de endoftalmitis y otro de desprendimiento de retina, aunque su incidencia ha sido muy baja.

De forma interesante, en el estudio ANCHOR se apreció mayor riesgo de catarata en los pacientes tratados con ranibizumab que en el grupo control. En este caso, la tasa de cataratas en el grupo tratado con ranibizumab fue similar a la de los tratados con ranibizumab en el estudio MARINA; sin embargo, la tasa de cataratas en el grupo tratado con TFD en el ANCHOR fue bastante inferior a la de los tratados con inyección simulada (grupo control) del estudio MARINA.

En cuanto a los efectos adversos no oculares, de nuevo, las hemorragias no oculares fueron más frecuentes en los tratados con ranibizumab (6,4% frente a 2,1% en control), al igual que los episodios tromboembólicos arteriales, especialmente con la dosis de 0,5 mg (4,3% vs 2,1%) aunque la significación clínica de esas tendencias permanecía en ese momento incierta.

En resumen, los resultados visuales y anatómicos de los estudios MARINA y ANCHOR demostraron que ranibizumab era efectivo para prevenir la pérdida visual y conseguir una mejoría visual en todos los subtipos angiográficos de NVC, con una tasa de efectos adversos aceptable.

1.5.3 Ensayos clínicos de reducción de dosis: PIER y PrONTO.

Los estudios MARINA y ANCHOR mostraron buenos resultados visuales y anatómicos con la inyección mensual de ranibizumab, durante 24 meses seguidos. El tratamiento mensual continuado implica, sin embargo, algunos riesgos como son: la posibilidad de estar tratando, de forma innecesaria, a pacientes sin actividad neovascular, incrementar los riesgos asociados a cada inyección y aumentar la carga asistencial y económica.

El ensayo PIER⁶⁵, fue diseñado para valorar la eficacia de una posología de visitas e inyecciones de ranibizumab más reducida; es un estudio multicéntrico, controlado, randomizado entre el tratamiento con ranibizumab (en dos brazos de 0,3 y 0,5 mg) y el tratamiento simulado.

Se realiza una dosis de carga de una inyección mensual durante los primeros 3 meses, seguido de una inyección trimestral a partir de entonces de forma fija (figura 6).

En los estudios de fase I/II realizados con ranibizumab^{59,69}, se observó que la actividad farmacodinámica de ranibizumab administrado intravítreo de forma mensual durante tres meses podía durar 90 días más, por lo que se justificó el empleo de esta pauta de tratamiento.

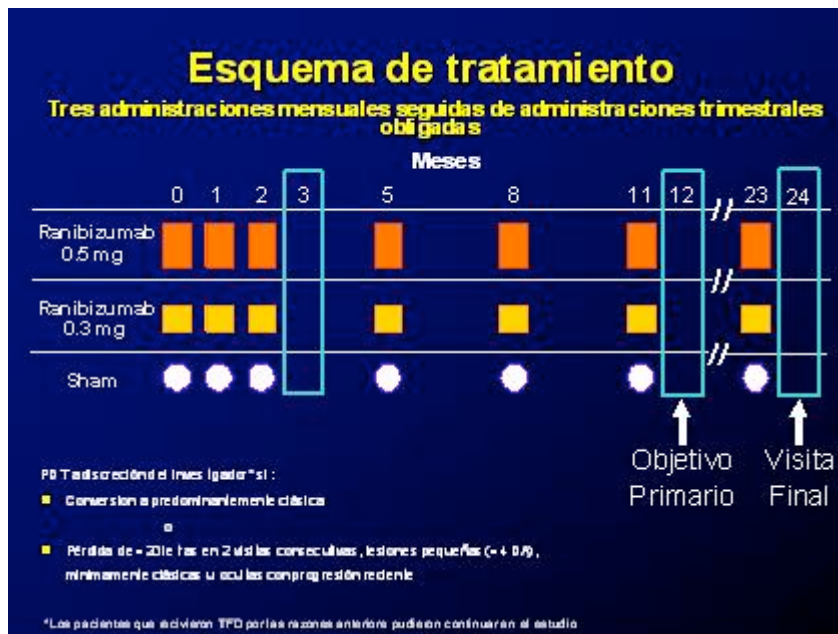


Figura 6. Esquema de tratamiento del estudio PIER.

Desde la primera inyección de ranibizumab, se demostró una mejoría significativa en los dos grupos de tratamiento con ranibizumab respecto al grupo control que, en la visita de los 12 meses, sería de 16,1 letras (figura 7).

Otros parámetros visuales también eran superiores en los tratados con ranibizumab: el porcentaje de pacientes que pierden menos de 15 letras era del 90,2% en los tratados con ranibizumab frente al 49,2% en el grupo de inyección simulada o el porcentaje de pacientes que, al final de estudio, ven menos de 0,1 (20/200) que era de 52,4% en el grupo tratado con inyección simulada y de 24,6% en los tratados con 0,5 mg de ranibizumab. No hubo diferencias, al contrario que en MARINA y ANCHOR en el porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras.

A nivel anatómico, ranibizumab conseguía detener el crecimiento de la NVC y reducir el área de fuga, a diferencia del grupo de inyección simulada. En el OCT, también se apreciaba una reducción significativa en el grosor retiniano en los tratados con ranibizumab.

Objetivo primario: cambio medio en la AV a lo largo del tiempo

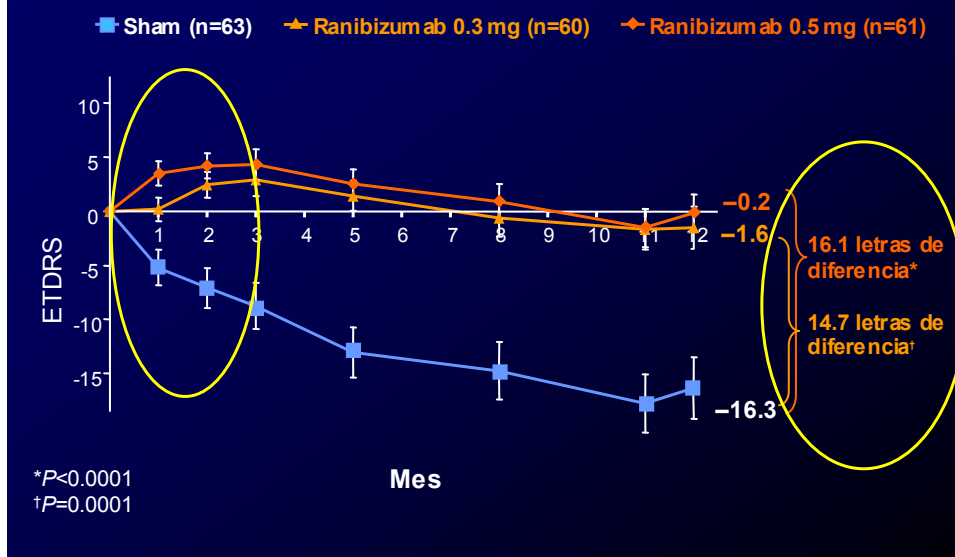


Figura 7. Cambio medio en la agudeza visual a los 12 meses en los tres grupos del estudio PIER.

A pesar de estos efectos beneficiosos del tratamiento con ranibizumab respecto al grupo control, el análisis de la evolución de la agudeza visual y el grosor retiniano mostró las deficiencias de la pauta de inyección trimestral. Tras conseguir los mejores resultados en la visita 3, un mes después del tercer lucentis de la dosis de carga; cambio medio en la agudeza visual de + 4,3 letras y reducción en el grosor retiniano de hasta 80 micras, se aprecia un progresivo empeoramiento de los resultados anatómicos y visuales, resultando en un cambio medio final en la agudeza visual de -0,2 letras y una reducción media del grosor retiniano de 70 micras.

En conclusión, la pauta de inyección trimestral no consigue mantener los resultados visuales obtenidos con la dosis de carga, sino que se produce un progresivo empeoramiento visual hasta volver a los niveles basales de agudeza visual, a diferencia de lo observado en MARINA y ANCHOR. Este dato es consistente con el empeoramiento de los registros angiográficos y tomográficos una vez que comienza la pauta de inyección trimestral. El motivo es que probablemente hay pacientes que requieran una pauta de inyección más frecuente para controlar la actividad neovascular. En estos casos, la ausencia

de cierre total o la recidiva precoz de la lesión tras la inyección provoca una pérdida de agudeza visual antes de que se administre la siguiente inyección trimestral.

Basándose en la observación realizada en los primeros estudios con ranibizumab, en los que la OCT parecía detectar signos tempranos de reactivación de la NVC (anteriores a la fuga angiográfica o a la disminución de agudeza visual) se diseñó el ensayo PrONTO⁶⁶: Prospective Optical coherence tomography (OCT) imaging of patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular ranibizumab (Lucentis)

En este estudio, no controlado, se administraba una dosis de carga igual que en PIER (una inyección mensual durante tres meses) tras los cuales, en lugar de hacer una pauta de tratamiento fija (ya sea mensual como en MARINA o ANCHOR o trimestral como en PIER), se realizaba una pauta flexible, guiada especialmente por OCT (figura 8).

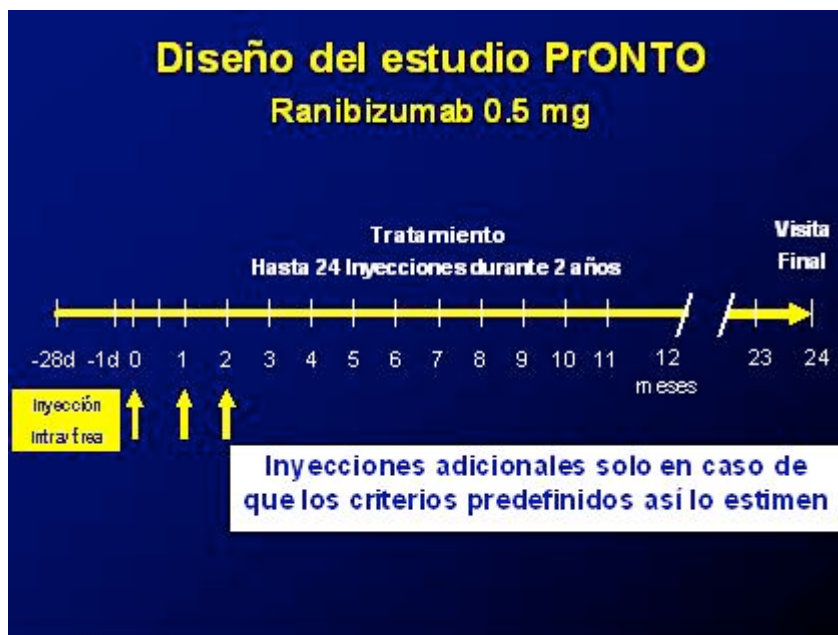


Figura 8. Diseño del estudio PrONTO

Se incluyeron 40 ojos, seguidos 12 meses con un seguimiento próximo al 100%. La agudeza visual mejoró de forma precoz desde la primera inyección de ranibizumab, con un aumento en la agudeza visual media de 10,8 letras a

los 3 meses y tan sólo 1 paciente perdiendo más de 15 letras en ese punto por un desgarro de EPR (figura 9).

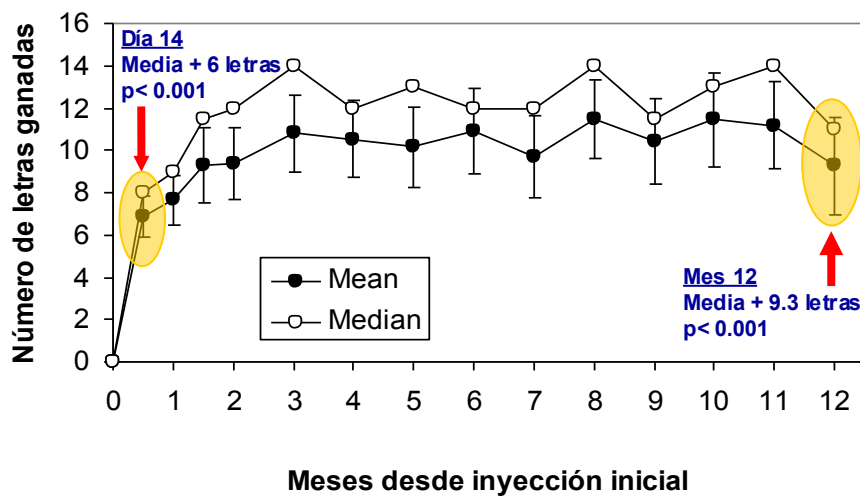


Figura 9. Evolución de agudeza visual en el estudio PrONTO.

Esta mejoría visual a los tres meses, se correlacionaba significativamente con un marcado descenso en el grosor retiniano de cerca de 190 micras. A los tres meses, tan sólo tres de los 40 ojos precisaron retratamiento.

A los doce meses, los resultados visuales se mantuvieron, con una ganancia media de 9,3 letras. El 95% de los pacientes perdían menos de 15 letras y hasta un 35% ganaba más de 15 letras. A nivel anatómico, el grosor retiniano se reducía una media de 177,8 micras.

La media de retratamientos fue de 5,6 (es decir, 3 en la fase de carga y 2,6 en la fase de mantenimiento posterior). Siete pacientes de 40 no requirieron ninguna inyección posterior, mientras que, en el extremo opuesto un paciente recibió 13 inyecciones por actividad persistente. La media de meses transcurridos hasta la primera reinyección tras la dosis de carga fue de 4,5 meses y la media de inyecciones necesarias para producir de nuevo una mácula sin edema fue de 1,2.

Los criterios de retratamiento fueron cinco; básicamente tomográficos (aumento de grosor retiniano por presencia de edema intrarretiano o líquido subretiniano o bien persistencia de los mismos tras tratamiento), pérdida visual

de al menos 1 línea, foco clásico nuevo en la angiografía o sangrado reciente. El criterio más frecuentemente empleado para justificar el retratamiento fue la pérdida visual de una línea asociada a líquido macular.

A nivel de seguridad, el estudio PrONTO mostró muy buenos resultados con ausencia de efectos secundarios de interés oculares o sistémicos, no existiendo además criterio de exclusión para pacientes con patología cerebrovascular previa.

El estudio PrONTO demostró como una pauta flexible de tratamiento guiada básicamente por OCT, podía conseguir unos resultados visuales y anatómicos similares a los estudios pivotaes MARINA y ANCHOR con un número de inyecciones mucho más bajo.

1.6. Estrategias flexibles de tratamiento con ranibizumab.

Los estudios pivotaes MARINA⁶¹ y ANCHOR⁶⁴ demostraron que el tratamiento continuado mediante una dosis mensual de ranibizumab consigue mejorar la agudeza visual media de una proporción significativa de pacientes con NVC secundaria a DMAE húmeda.

Sin embargo, el número de inyecciones empleado en estos ensayos es muy elevado (24 inyecciones en 2 años). Dicha pauta continuada de tratamiento tiene algunos riesgos: tratamiento innecesario en pacientes con lesiones inactivas, incremento de los riesgos oculares y sistémicos derivados de cada inyección y número de visitas o consultas poco operativo en la práctica clínica habitual.

Por este motivo, el objetivo de los siguientes ensayos clínicos fue establecer un régimen que permitiera conseguir los resultados obtenidos en MARINA y ANCHOR con un menor número de visitas e inyecciones.

En el ensayo PIER⁶⁵ se realiza una dosis de carga de 3 inyecciones mensuales, seguida de una pauta fija de inyecciones y visitas trimestrales. Los resultados mostraron que, si bien esta pauta era superior al grupo control, fracasaba en el intento de mantener la ganancia visual acumulada en los tres primeros meses, durante el resto del seguimiento; es decir, es un buen tratamiento para mantener la visión pero no para mejorarla.

Este hecho se ha visto corroborado con la presentación de los resultados del ensayo EXCITE⁶⁷. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir una dosis de carga de tres inyecciones mensuales de ranibizumab 0,3 o 0,5 mg, seguidas de inyecciones trimestrales de las mismas dosis, frente a inyecciones mensuales de 0,3 mg de ranibizumab.

La agudeza visual mejoró en el grupo tratado de forma mensual una media de 8,3 letras, frente a una mejoría media de 3,8 letras en el grupo tratado con ranibizumab 0,5 mg cada 3 meses.

Por lo tanto, se puede concluir que la pauta de inyecciones mensuales es superior a las pautas de dosificación fijas, de frecuencia reducida. El motivo es que probablemente hay pacientes que requieran una pauta de inyección más frecuente para controlar la actividad neovascular; en estos casos, la ausencia de cierre total o la recidiva precoz de la lesión tras la inyección provoca una pérdida de agudeza visual antes de que se administre la siguiente inyección trimestral.

La otra alternativa para intentar reducir el número de inyecciones es hacer una pauta variable de tratamiento, en la que sólo se retrate a los pacientes con actividad en ese momento; un paso intermedio entre las pautas fijas y variables es el estudio SAILOR⁶⁸; es un ensayo clínico diseñado especialmente para valorar la seguridad del tratamiento con ranibizumab.

Por este motivo, se han incluido dos cohortes muy numerosas de pacientes; en la cohorte 1, 1169 pacientes reciben 0.3 mg de ranibizumab y 1209 reciben 0.5 mg (son estratificados, según la presencia de tratamiento previo). En la cohorte 2, 1922 pacientes reciben 0.5 mg de ranibizumab. Se emplea una pauta reducida de revisiones, de carácter trimestral, aunque está permitido evaluar y tratar al paciente de una forma más frecuente. En los resultados se aprecia una pérdida de parte del beneficio obtenido tras la dosis de carga.

En el estudio PrONTO⁶⁶, se ha observado que el régimen de dosificación variable consigue mantener los buenos resultados anatómicos y visuales

obtenidos tras la dosis de carga si bien se trata de un estudio pequeño, no controlado, realizado en un solo centro.

Con el objetivo de intentar reproducir los resultados el ensayo PrONTO a mayor escala, se diseñó el ensayo SUSTAIN en el que se investigó la eficacia y seguridad de ranibizumab en 531 pacientes mediante una pauta de administración a demanda individualizada guiada por la agudeza visual y el OCT.

Se observó una mejoría global respecto a la situación inicial, si bien el mayor aumento de la agudeza visual se produjo a los tres meses (+5,8 letras) frente a los doce meses (+3,6 letras)⁶⁹.

En el ensayo CATT⁵⁵, se compararon un régimen de tratamiento mensual y otro a demanda tanto de ranibizumab como de bevacizumab, observándose que el tratamiento con ranibizumab a demanda era equivalente a ranibizumab mensual con una diferencia media a favor del segundo de 1,7 letras.

1.7. Evaluación anatómica de la DMAE exudativa.

1.7.1. Tomografía de coherencia óptica (OCT).

La OCT es una prueba de imagen no invasiva que aporta imágenes de sección transversal con una resolución pseudohistológica, siendo de gran utilidad en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con DMAE neovascular⁷⁰.

La OCT permite evaluar cualitativamente la retina detectando la aparición de elementos anómalos como tejido neovascular o fluido intrarretiniano, y cuantitativamente, midiendo el grosor retiniano.

En las imágenes de OCT, los colores cálidos como rojo o amarillo, indican áreas de elevada hiperreflectividad, como el EPR o la capa de fibras nerviosas, mientras que los colores fríos, azul o negro, señalan la existencia de baja reflectividad, típicas del segmento interno de fotorreceptores.

Los signos de actividad de la lesión en el OCT son la presencia de edema intrarretiniano y de líquido subretiniano: en ambos casos, se observa la

aparición de espacios hiporreflectantes en el espesor o por debajo de la retina neurosensorial.

Diversos expertos^{38,71,72} coinciden en que es una prueba de máxima utilidad en el seguimiento de los pacientes con DMAE neovascular tratados con inyecciones de antiangiogénicos, al poder evaluar de forma satisfactoria, rápida y no invasiva la actividad de la lesión y, de forma secundaria, la necesidad de retratamiento.

1.7.2. Angiografía con fluoresceína (AFG) y verde de indocianina (AVI).

La utilización de una angiografía con contraste sigue siendo considerada una prueba de primera elección en el diagnóstico de la DMAE neovascular³⁸. La AFG permite el diagnóstico de la NVC, mientras que la AVI es especialmente útil para el diagnóstico de las lesiones tipo RAP y VCP.

Asimismo, es útil el empleo de una angiografía en el caso de pérdidas visuales no explicables por los hallazgos del OCT.

En el seguimiento del tratamiento con inyecciones intravítreas, no se emplea de rutina⁷², al emplearse habitualmente criterios de retratamiento basados en los hallazgos del OCT, la biomicroscopia del fondo de ojo y la agudeza visual.

1.7.3. Patrones de respuesta anatómica a ranibizumab.

Desde su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento y la FDA norteamericana, numerosos ensayos clínicos y series de casos han buscado una pauta de tratamiento con ranibizumab que permita preservar o incrementar la agudeza visual sin tratar al paciente cuando no es necesario.

La respuesta anatómica de las lesiones de DMAE neovascular al tratamiento con ranibizumab es variable entre los sujetos. Dicha variabilidad en la respuesta anatómica, probablemente tenga una acentuada trascendencia en la evolución visual de los pacientes con DMAE neovascular.

El estudio PIER⁶⁵ puso de manifiesto que la respuesta anatómica no era igual en todos los pacientes: al establecer una pauta trimestral fija de tratamiento, se observó que dicha pauta era suficiente en algunos casos para mantener la ausencia de actividad, mientras que otras lesiones recidivaban en el periodo comprendido entre dos inyecciones.

En el mismo sentido, en el estudio EXCITE⁶⁷, se observó que un 42% de los casos mejoraban la agudeza visual en la dosis de carga, manteniendo dicha mejoría con la inyección trimestral, el 34% de los pacientes mejoraban su agudeza visual tras la dosis de carga pero no la mantenían a lo largo del seguimiento y el 18% no mejoraban tras la dosis de carga. Sin embargo, los autores no establecen una correlación entre el comportamiento visual y el anatómico.

El estudio PrONTO⁶⁵, a pesar de su número relativamente pequeño de pacientes, describió algunas diferencias en el comportamiento anatómico de las lesiones. Por una parte, un 17,5% de los pacientes no tuvieron ninguna recidiva tras la dosis de carga. En segundo lugar, observaron 1 caso que en ningún momento tuvo ausencia de actividad de la lesión, que podría ser considerado, no respondedor. En tercer lugar, determinaron que el número medio de inyecciones consecutivas necesarias para secar la lesión era de 1,2. Este dato quiere decir que la mayoría de estos casos, son pacientes con reactivaciones de la lesión que responden bien a una inyección aislada de ranibizumab, pero que también hay una proporción de pacientes que requieren más de una inyección para cerrar la lesión, situación que podríamos definir como respondedores con recurrencias con respuesta más lenta al tratamiento.

Dadgostar H et al⁷³, han publicado un estudio retrospectivo donde establecen tres patrones de respuesta al tratamiento: el grupo 1, en el que la lesión siempre está inactiva tras la dosis de carga, el grupo 2, lesiones con buena respuesta anatómica que sufren recidivas y el grupo 3 en los que la lesión nunca está cerrada a pesar del tratamiento continuado.

Se puede sugerir, por tanto, que existen lesiones con buena respuesta anatómica, incluyendo aquellas lesiones que no experimentan recidivas tras la dosis de carga y otras en las que, a pesar de sufrir recidivas, responden satisfactoriamente a la administración de ranibizumab y, por otra parte lesiones con peor respuesta anatómica, en las que la administración de ranibizumab no consigue producir la inactividad de la lesión.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los autores del ensayo PrONTO observaron, en un estudio de un tamaño relativamente pequeño (40 casos), que la administración de ranibizumab en una pauta flexible, consistente en una dosis de carga de tres inyecciones con carácter mensual los tres primeros meses, seguida de retratamiento en función de criterios básicamente anatómicos, conseguía un beneficio anatómico y funcional similar al obtenido, en los ensayos clínicos MARINA y ANCHOR, con inyecciones mensuales.

En la presente Tesis, se pretende analizar la eficacia de una pauta flexible de ranibizumab en una serie clínica más extensa, así como la existencia de factores basales, anatómicos y visuales que puedan condicionar la respuesta anatómica del paciente.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es evaluar el cambio en la Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) entre las visitas basal y final (12 meses), tras la administración de ranibizumab en una pauta flexible..

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir el porcentaje de pacientes que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión y que ganan más de 15 letras de visión.

Evaluar el cambio en el grosor retiniano, medido por OCT, entre las visitas basal y final.

Describir el número medio de inyecciones al final del estudio y su distribución a lo largo del mismo.

Estudiar los factores predictivos basales y de la visita 3, que influyen en la agudeza visual final.

Describir la existencia de factores predictivos que pueden influir en la respuesta anatómica a ranibizumab.

Evaluar la eficacia y seguridad de esta pauta flexible de ranibizumab en el tratamiento de la Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y de la Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP) y la Neovascularización Coroidea (NVC) no subfoveal.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio.

Estudio observacional de cohortes prospectivo, no comparativo, de 12 meses de duración, realizado en el Departamento de Oftalmología del hospital Clínico San Carlos, para evaluar la eficacia y seguridad de una pauta flexible, guiada por OCT en el tratamiento de la DMAE exudativa con ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basilea, Suiza).

El estudio se ha llevado a cabo según los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes han dado su consentimiento informado para participar en el estudio. La forma de utilizar ranibizumab y sus indicaciones ha estado, en todo momento, dentro de la práctica considerada usual para este fármaco.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión han sido:

1. Neovascularización Coroidea (NVC) secundaria a DMAE, proliferación angiomas retiniana (RAP) y vasculopatía coroidea polipoidea (VCP) primaria o recurrente.
2. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) superior a 24 letras en optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).
3. Área neovascular de la lesión superior al 50%, excepto en casos de desprendimiento seroso del EPR, donde se acepta un área neovascular superior a 0 e inferior al 50% (figura 10).
4. Signos de progresión reciente (hemorragia macular de nueva aparición, pérdida reciente de más de una línea de visión no atribuible a otras causas no maculares de pérdida visual o aumento del tamaño de fuga angiográfica respecto a una angiografía realizada tres meses antes) en el caso de NVC mínimamente clásica u oculta (figura 11).
5. Edad superior a 50 años.

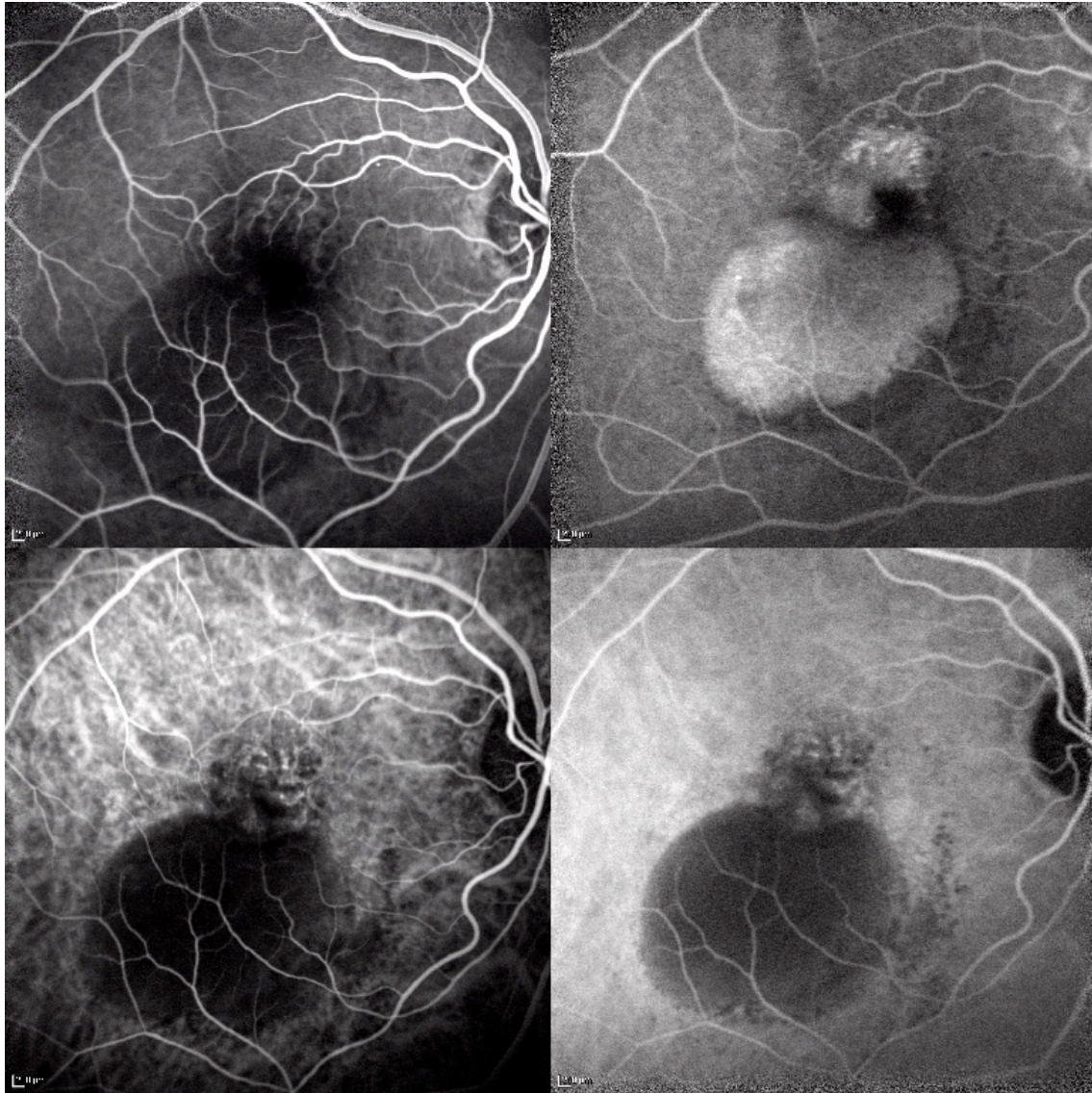


Figura 10. Criterio 3 de inclusión en el estudio. NVC oculta con desprendimiento del EPR mayor del 50% del total de la lesión. (arriba, izquierda) Angiografía con fluoresceína (AFG) en tiempo precoz, en la que se delimita el área de desprendimiento seroso del EPR inferior a fovea; (arriba, derecha) AFG en tiempo tardío, fuga de contraste a nivel subfoveal procedente de NVC oculta, con relleno homogéneo de desprendimiento del EPR seroso inferior a fovea; (abajo) Angiografía con Verde de Indocianina (AVI) en tiempo precoz (izquierda) y tardío (derecha) con la observación de placa neovascular subfoveal y área de desprendimiento del EPR adyacente.

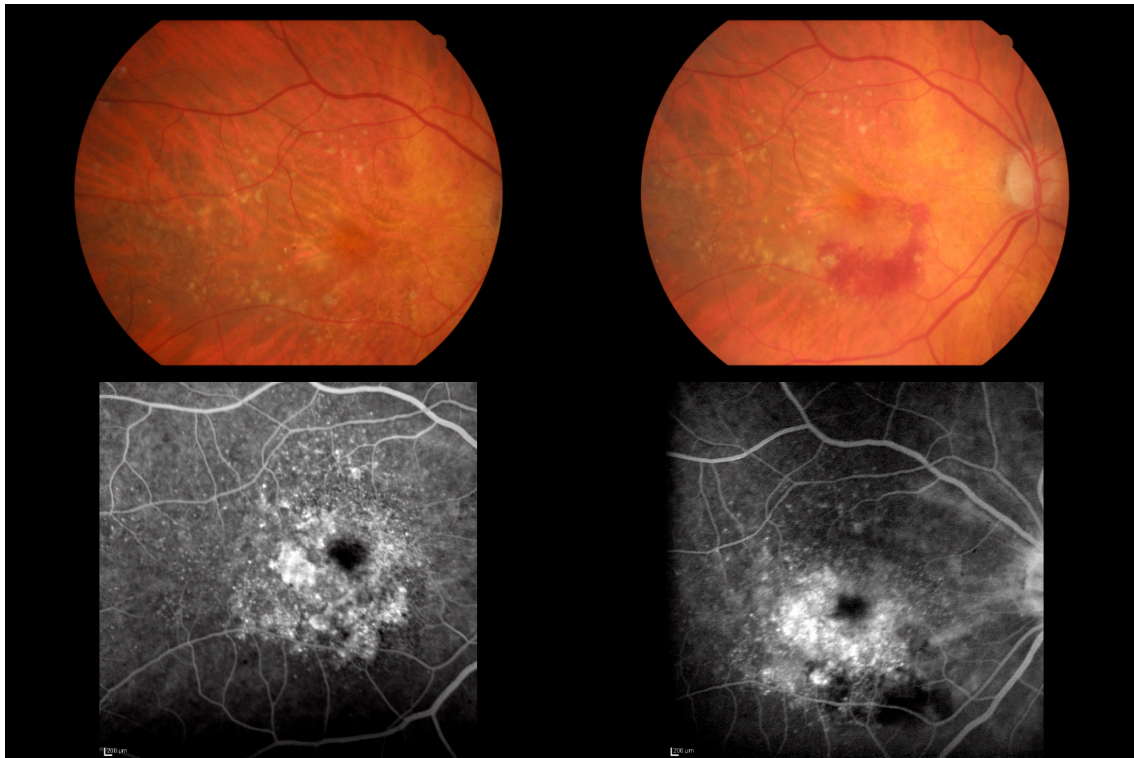


Figura 11. Signos de progresión reciente de la NVC mínimamente clásica u oculta. (arriba) aparición de novo de hemorragia en paciente con NVC oculta. (abajo) aumento de fuga angiográfica en NVC oculta en dos AFG espaciadas tres meses entre si.

Los criterios de exclusión se recogen en la tabla 1; en resumen, se excluyen, a nivel macular, lesiones con un desgarro del EPR, una hemorragia macular mayor a un área de disco o signos de atrofia o fibrosis significativa

A nivel ocular, se contraindican pacientes con catarata, uveítis o glaucoma no controlado. Se excluyen pacientes con antecedente quirúrgico ocular reciente (de menos de 1 mes); por ejemplo, de cirugía de catarata, así como de vitrectomía con independencia de la antigüedad de la intervención.

Se excluyen pacientes tratados con Terapia Fotodinámica en los 3 meses previos, inyección intravítrea de pegaptanib sódico en las 6 semanas previas e inyección intravítrea de triamcinolona en los 6 meses anteriores a la visita basal. Los pacientes previamente tratados con ranibizumab o bevacizumab son excluidos del estudio.

Por último a nivel sistémico, se han excluido pacientes con historia de ictus cerebral o enfermedad cardiovascular severa, no controlada

Tabla 1. Criterios de exclusión del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • NVC secundaria a otras causas. • Hemorragia subretiniana de más de un área de disco a nivel subfoveal • Desgarro del EPR • Fibrosis o atrofia coriorretiniana significativa. • Membrana epirretiniana.
<ul style="list-style-type: none"> • Catarata; afaquia • Uveítis, glaucoma no controlado, hemovítreo. • Antecedente quirúrgico de vitrectomía o desprendimiento de retina • Inyección previa de ranibizumab o bevacizumab. • Tratamiento con TFD, pegaptanib o triamcinolona en últimos 3, 1,5 y 6 meses respectivamente. • Antecedente quirúrgico ocular de menos de un mes
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de accidente cerebrovascular • Enfermedad cardiovascular no controlada

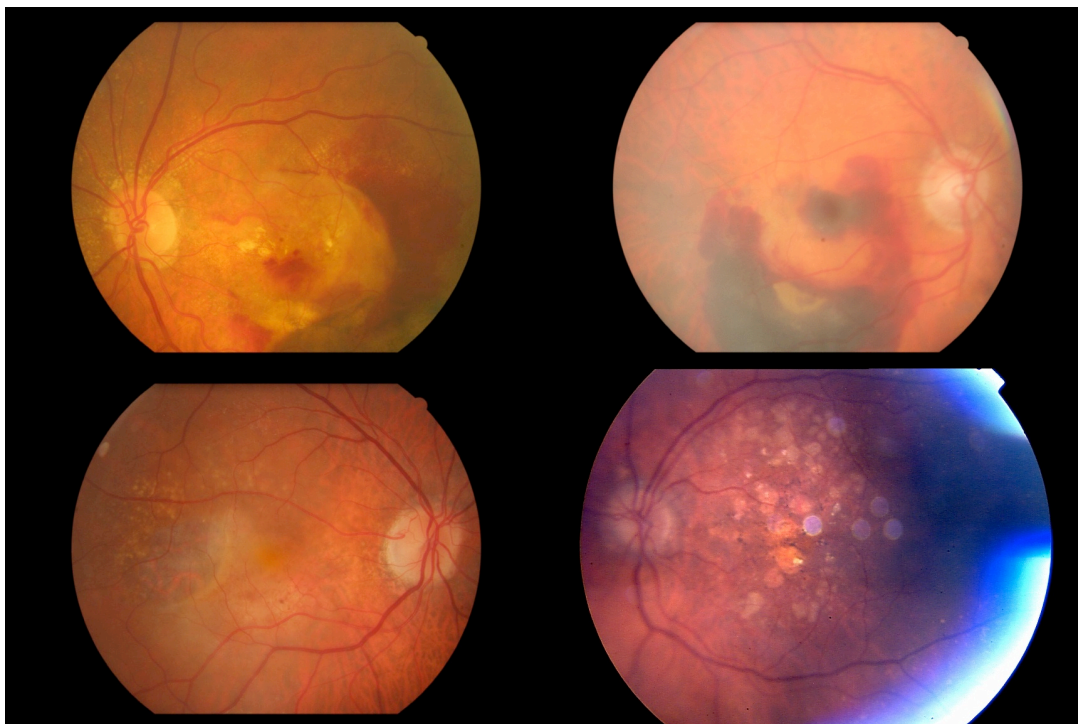


Figura 12. Ejemplos de criterios de exclusión del estudio. (arriba, izquierda) fibrosis mayor del 50%; (arriba, derecha) hemorragia macular; (abajo izquierda) desgarro del EPR ; (abajo, derecha) atrofia macular.

3.3. Diseño del estudio.

Tabla 2. Calendario de visitas en el estudio

Visita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Consentimiento Informado	X												
Inclusión-Exclusión	X												
MAVC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BMC-PIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Retinografía	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AFG	X			(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
AVI	X												
OCT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ranibizumab	X	X	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
AA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

MAVC = mejor agudeza visual corregida; BMC = biomicroscopia del segmento anterior; PIO = presión intraocular; AFG = angiografía con fluoresceína, AVI = angiografía con verde de indocianina, OCT = tomografía de coherencia óptica, AA = acontecimientos adversos.

En la visita basal, se determina la posible elegibilidad del paciente. Aquellos pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, son programados para la primera inyección de ranibizumab.

Con carácter mensual, se realiza la determinación de la mejor agudeza visual corregida y la realización de una fotografía en color de la retina y un OCT. Con carácter obligatorio en la visita basal y eventual a partir de la visita 3, se lleva a cabo una angiografía con fluoresceína y/o verde de indocianina.

3.3.1 Determinación de la agudeza visual.

La mejor agudeza visual corregida (MAVC) se obtiene mediante una puntuación en **letras de agudeza visual medidas en un optotipo ETDRS**

(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a 4 metros, obtenida por un explorador experimentado mediante un protocolo de refracción estándar⁷⁴.

Para la determinación de la agudeza visual se ha empleado una tarjeta de lectura del optotipo ETDRS dentro de una caja con retroiluminación de medidas 62,9 cm x 65,4 cm x 17,8 cm, situada a una altura de 125 cm del suelo, en el interior de una habitación en penumbra.

El test se empieza a una distancia de 4 metros, explicando al paciente que en cada línea hay cinco letras. Se pide al paciente que lea despacio cada letra de izquierda a derecha, pudiendo girar la cabeza para intentar ver mejor el test y volviendo atrás si pierde momentáneamente la fijación.

El explorador anota cada letra como correcta o equivocada; si el paciente no ve correctamente 3 o más letras de una fila, no sigue realizándose el test. Si el paciente no es capaz de leer más de 3 letras de la primera fila, se realiza el test a 1 metro, de forma similar a la descrita a 4 metros, anotando las letras que ve el paciente hasta la sexta fila.

Para calcular la puntuación, si el paciente ha leído más de 4 letras a 4 metros, la puntuación es el total de letras leídas a 4 metros más 30; si el paciente lee 3 o menos letras a 4 metros, la puntuación es el total de letras leídas a 1 metro más las letras (1, 2 o 3) leídas a 4 metros.

3.3.2. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Durante todo el estudio se ha utilizado un OCT Stratus de tercera generación (Stratus, Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA, Estados Unidos) en su versión 3.0.

La adquisición de cada tomografía se realiza en tres pasos: seleccionar la imagen (eligiendo el modo de barrido mediante la herramienta scan mode), congelar la misma (mediante el botón freeze without flash) y guardarla (modo save).

Para asegurar una correcta fijación del paciente, se le pide al mismo que determine en el objetivo si el punto de intersección de las líneas rojas de la tomografía, coincide con el centro de la tarjeta verde de fijación; si es así, no es necesario un ajuste posterior. Si no consigue ver el punto de intersección de los cortes radiales rojos, se le pide que mire al centro de la tarjeta de fijación verde, y el explorador ajusta el punto de intersección para hacerlo coincidir con el

centro de la tarjeta de fijación verde. Si el paciente tampoco puede ver el centro de la tarjeta de fijación verde, se le pide que mire de frente y es el explorador el que intenta hacer coincidir el punto de intersección de los cortes radiales con el centro de la mácula.

Se ha empleado, en primer lugar, una estrategia rápida con seis medidas lineales radiales de 6mm, de baja densidad y baja resolución (fast macular thickness map), para determinar cuantitativamente el grosor de la mácula (figura 13).

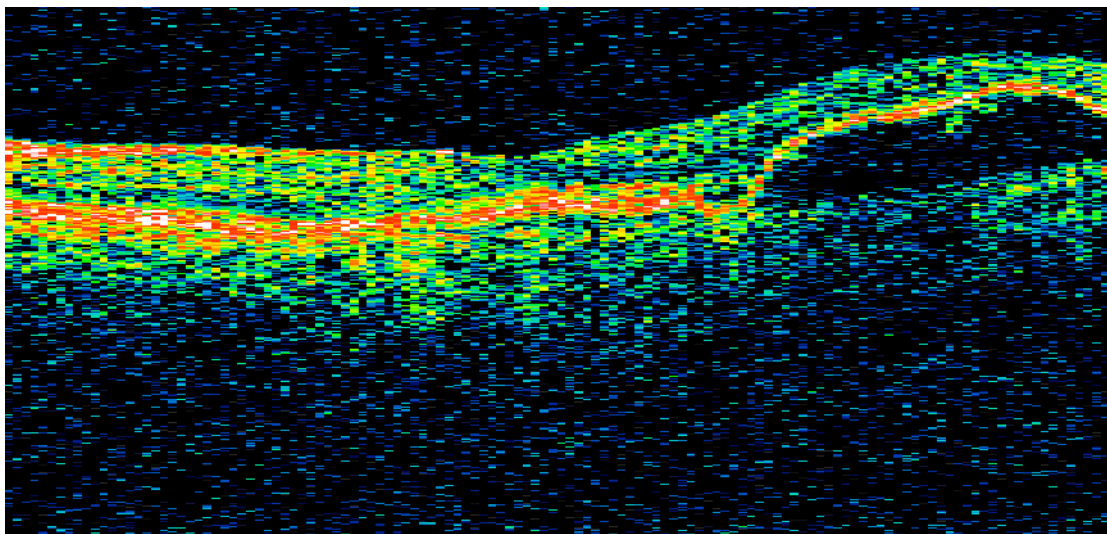


Figura 13. Estrategia rápida de baja resolución de OCT (Fast Macular Thickness)

En este caso, se toma el valor del área de 1 mm situada en el subcampo central, Tras realizar cada exploración, se ha comprobado que el sistema ha identificado correctamente los límites de la membrana limitante interna y del EPR. En caso de apreciarse defectos en dicha identificación el análisis ha sido repetido.

En segundo lugar, se realiza una exploración cualitativa con seis medidas lentas de alta densidad y alta resolución (macular thickness map). Esta exploración no es tan útil para determinar el grosor macular ya que el movimiento ocular es mayor, pero permite una mejor apreciación cualitativa de la mácula. Con esta medida, se determina si existen edema intrarretiniano, líquido subretiniano o desprendimiento seroso del EPR (figura 14).

El edema intrarretiniano se define como la presencia de espacios hiporreflectantes (color oscuro) en el espesor de la retina neurosensorial; el líquido subretiniano como un espacio hiporreflectante situado entre la retina neurosensorial y el EPR y, por último, el desprendimiento seroso del EPR, como una elevación del EPR, con presencia de un área hiporreflectante inmediatamente inferior al mismo.

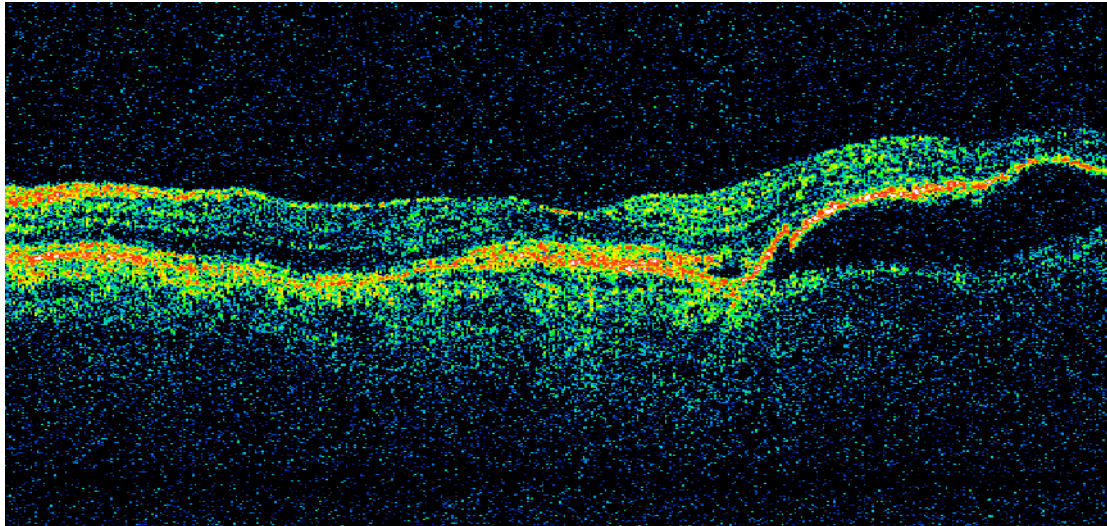


Figura 14. Estrategia lenta de alta resolución en OCT. (Macular Thickness Map).

Se puede optimizar la resolución de la imagen tomográfica para producir una señal más intensa y una mejor calidad de la imagen. Las imágenes de mayor calidad son más definidas y contienen un mayor predominio de color rojo y amarillo.

Para ello, se puede ajustar el desplazamiento Z (posición axial) del barrido y, por otra parte, optimizar la intensidad de la señal interferométrica igualando la polarización de luz reflejada de la retina, mediante el botón optimize (optimizar).

3.3.3. Fotografía en color de la retina.

Se realiza una retinografía del área macular en todas las visitas. Se ha utilizado una cámara Canon, modelo CD-DGi Para tomar la fotografía, se ha dilatado la pupila del paciente con colirio de tropicamida; 1 gota cada 15

minutos, en tres ocasiones, con objeto de conseguir una dilatación próxima a 6 mm.

Si la córnea o el cristalino presentan grandes opacidades que dificultan la realización de una fotografía aceptable, el paciente es excluido del estudio.

Se toma una fotografía del campo 2 (campos estándar ETDRS), centrado en la mácula. Si en algunos casos, se aprecia un artefacto grisáceo en el centro, se puede evitar desplazando el objetivo una distancia de $\frac{1}{4}$ de área de disco del centro de la mácula.

Las fotografías son guardadas digitalmente en el archivo de imágenes de cada paciente en el sistema HRA (Heidelberg Retinal Angiography, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

3.3.4. Angiografía con contraste

Para la angiografía con contraste se ha utilizado en todas las ocasiones una angiógrafo HRA-II (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), con un sistema Eye Explorer versión 1.4.1.0 para el almacenamiento de datos.

El procedimiento ha sido similar en todos los casos: tras colocar correctamente posicionado al paciente, se realiza una fotografía en modo aneritra y otra en modo infrarrojo, del campo 2 (área macular). A continuación, se inyecta rápidamente (si es posible, en menos de 5 segundos) la fluoresceína en una vena antecubital, a través de un cateter de 23G tipo palomita. Se realiza una primera fotografía en modo autofluorescencia al terminar de inyectar el contraste seguida de varias fotografías en el primer minuto. Se realizan nuevas fotografías en los minutos 2, 3, 5 y 10.

En el segundo minuto, se inyecta el contraste de verde de indocianina, realizándose fotografías en modo verde de indocianina en el segundo 30 y en los minutos 1, 2, 5, 10 y 15.

Todas las fotografías realizadas con fluoresceína (AFG) y verde de indocianina (AVI) se han realizado en el campo 2, centrado en mácula, con un área de 30°. Para incrementar la resolución de la imagen se ha utilizado la herramienta de media de 25 imágenes que provee el sistema HRA.

En todos los pacientes, en la visita basal, se realiza una AFG para confirmar el diagnóstico de NVC. Siguiendo las guías habituales⁷⁵, se determinan los dos componentes de la lesión neovascular: área clásica y

oculta. El componente clásico se define como un área bien delimitada de hiperfluorescencia en la fase inicial, con escape de colorante en la fase tardía. El componente oculto puede manifestarse de dos maneras: como escape tardío de contraste desde un origen indeterminado en fase inicial o como una hiperfluorescencia heterogénea que aparece entre los minutos 1 y 2 generalmente, denominada desprendimiento fibrovascular del EPR.

Según la proporción de componente clásico respecto al total, se definen tres tipos de NVC: predominantemente clásica (figura 15), cuando el componente clásico supone más del 50%, mínimamente clásica (figura 16) cuando se encuentra entre el 1 y el 50% y oculta sin componente clásico (figura 17).

Además se efectúa una angiografía con verde de indocianina (AVI) para establecer el diagnóstico, generalmente en lesiones mínimamente clásicas u ocultas en la AFG, de otras dos entidades: la proliferación angiomasosa retiniana (RAP) definida como la presencia de una lesión de posible origen intrarretiniano que crece en el espesor de la retina neurosensorial con tendencia a desarrollarse hacia coroides (figura 18) y la vasculopatía coroidea polipoidea (VCP) definida por la presencia de una red vascular coroidea cuyos vasos terminan en forma de dilataciones polipoideas (figura 19).

En el RAP, la AVI muestra en estadios I y IIA un área de intensa hiperfluorescencia (punto caliente o hot spot) con algo de extensión tardía de la exudación; en el estadio IIB se asocia, además, un desprendimiento del EPR que se mantiene hipofluorescente. En el estadio III, se puede ver la presencia de un desprendimiento del EPR vascularizado, sugerente de la presencia asociada de una NVC.

En la VCP, la AVI muestra las dilataciones polipoideas como un área focal, bien delimitada, de hiperfluorescencia coroidea precoz, con hipofluorescencia alrededor que, en tiempo tardío puede invertir su patrón: hipofluoresceína central rodeado por cierta hiperfluorescencia alrededor.

Tras el análisis de ambas pruebas de contraste se establecen cinco posibles lesiones en cuanto a composición: NVC en sus tres variantes, predominantemente clásicas, mínimamente clásicas u ocultas, RAP y VCP. En ocasiones, pueden coexistir dos de estas entidades, normalmente NVC oculta y

VCP. En estos casos, se analiza la imagen de las pruebas de contraste y el OCT, para valorar qué lesión es la responsable topográficamente de la actividad del OCT (figura 20).

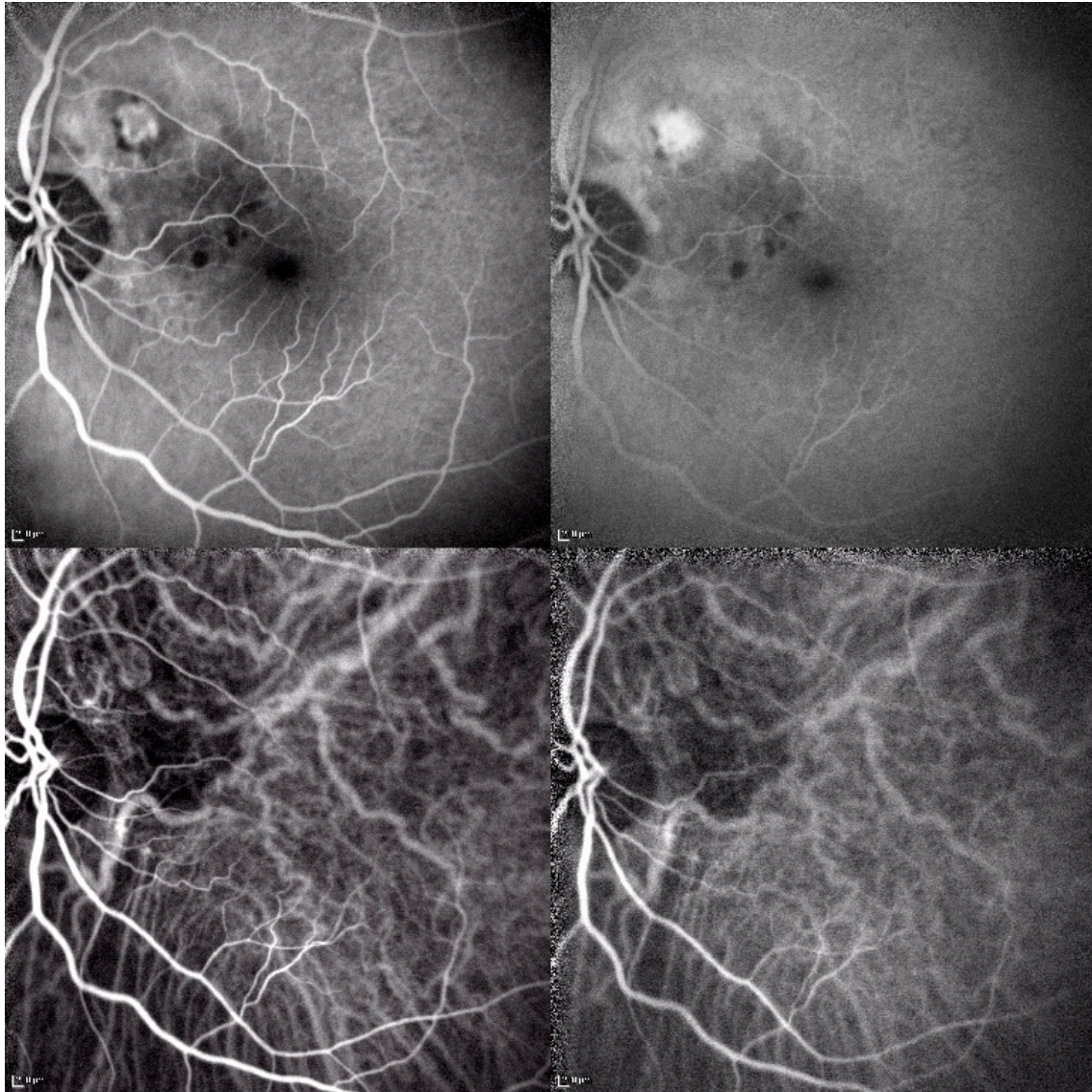


Figura 15. **NVC predominantemente clásica.** (arriba, izquierda) AFG en tiempo precoz, que muestra lesión neovascular extrafoveal nasal y superior a la fovea. (arriba, derecha) AFG en tiempo tardío, con hiperfluorescencia desde lesión neovascular. (abajo, izquierda y derecha) AVI con confirmación de NVC de predominio clásico.

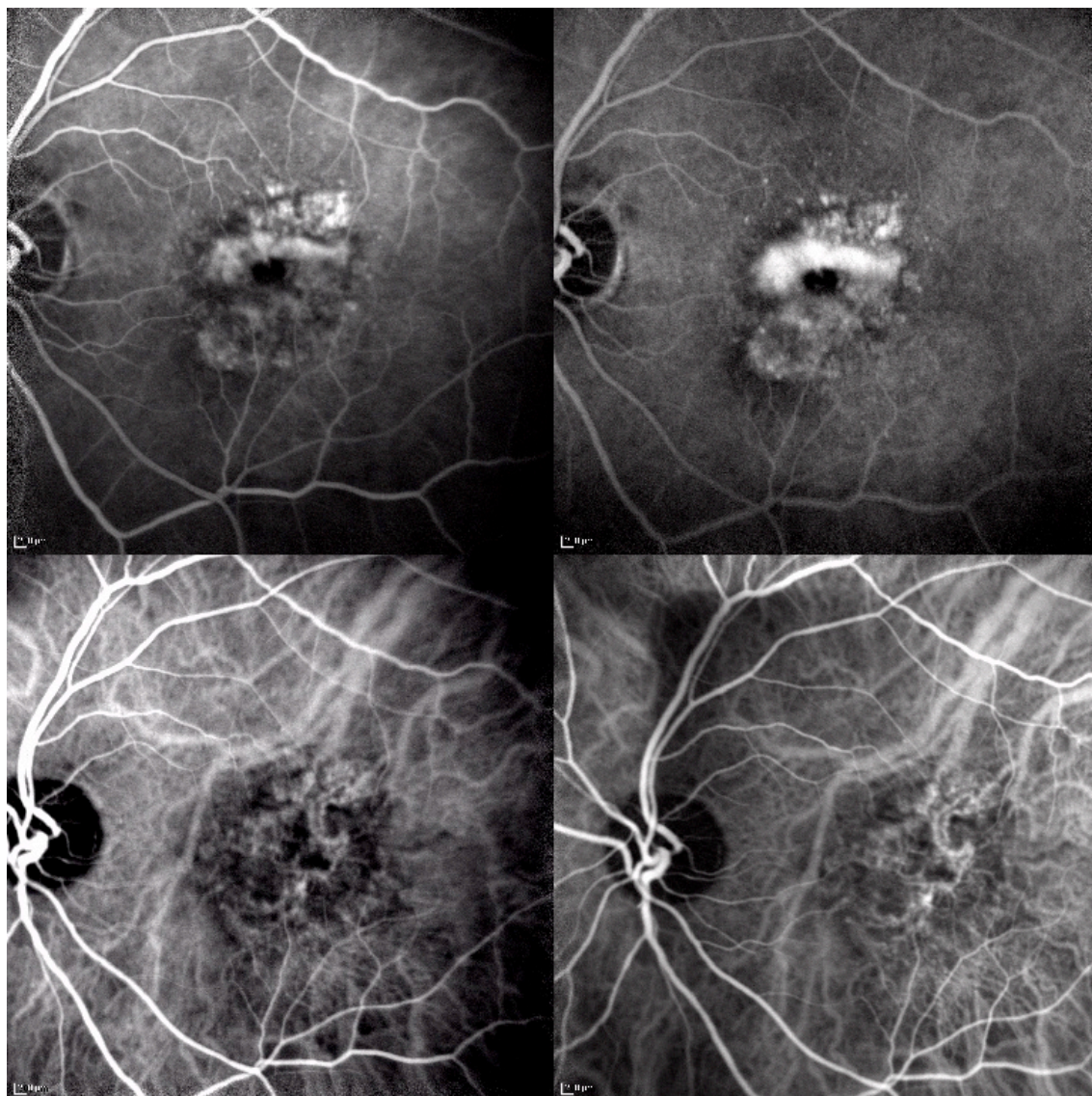


Figura 16. **NVC mínimamente clásica.** (arriba, izquierda) AFG en tiempo precoz, mostrando lesión clásica superior a fovea (arriba, derecha) AFG en tiempo tardío en la que se aprecia fuga de contraste desde el área clásica descrita, pero también desde un componente neovascular oculto de mayor tamaño que ocupa la zona subfoveal. (abajo, izquierda y derecha): AVI con diagnóstico de placa de NVC.

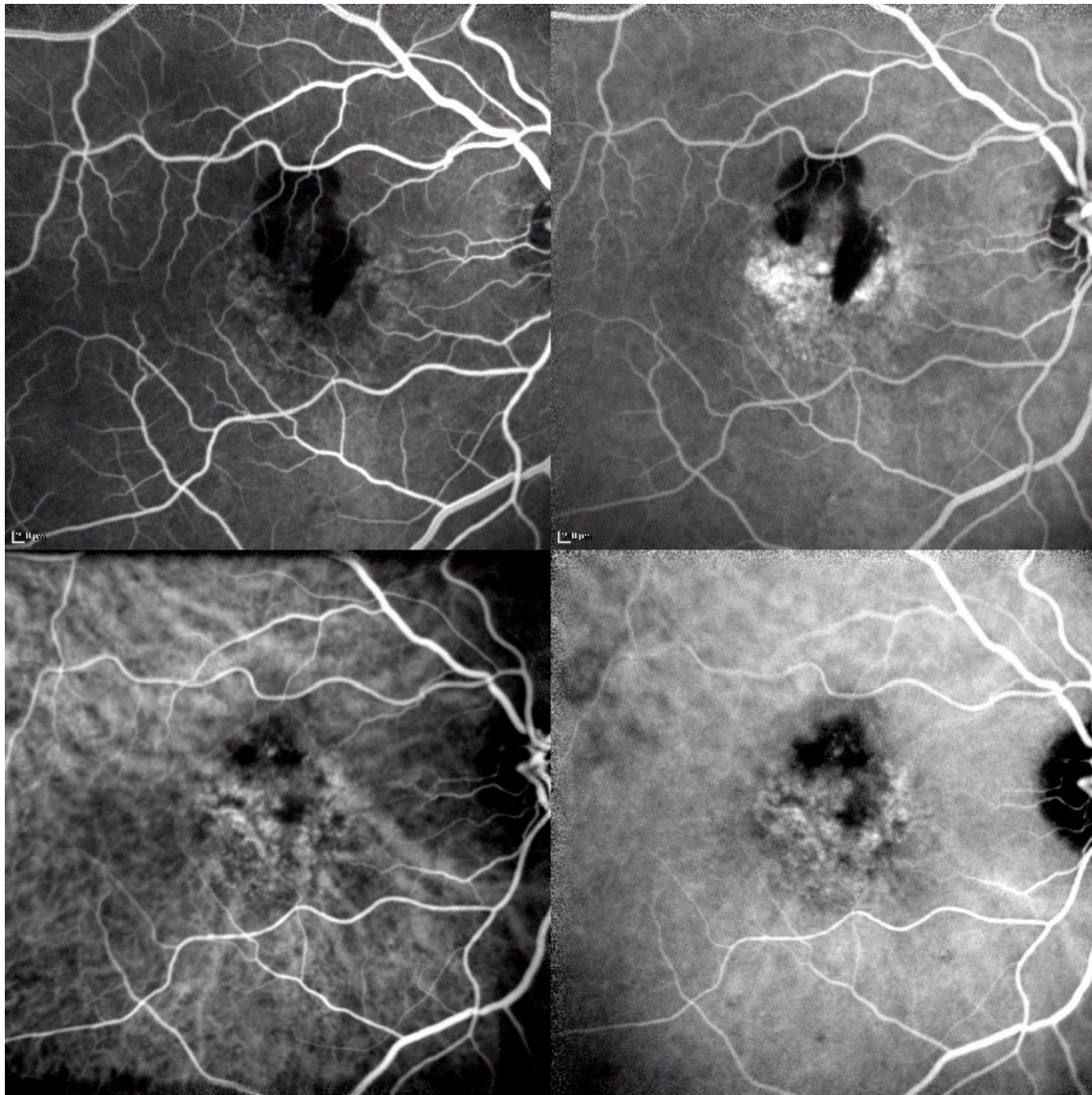


Figura 17. **NVC oculta.** (arriba, izquierda) AFG en tiempo precoz que muestra captación heterogénea de contraste en área macular con zona de hipofluorescencia superior compatible con sangre. (arriba, derecha) hiperfluorescencia en zona subfoveal desde un origen no delimitado en tiempos precoces. (abajo, izquierda y derecha) AVI con visualización de placa de neovascularización coroidea.

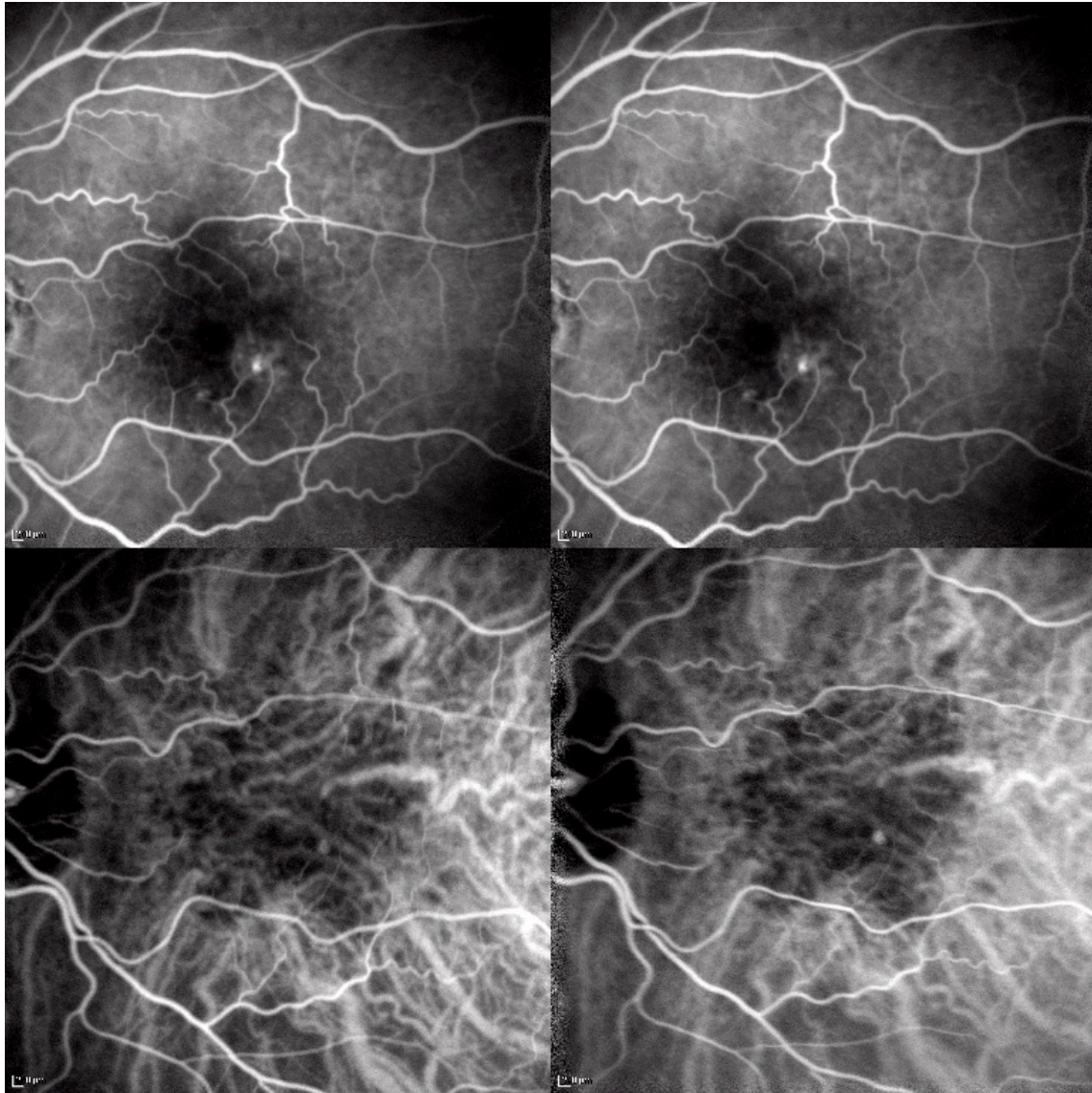


Figura 18. **Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)**, (arriba, izquierda y derecha) AFG muestra escape de contraste irregular desde zona inferior y temporal a fovea. (abajo, izquierda y derecha) se visualiza punto caliente o “hot spot”, correspondiente a RAP.

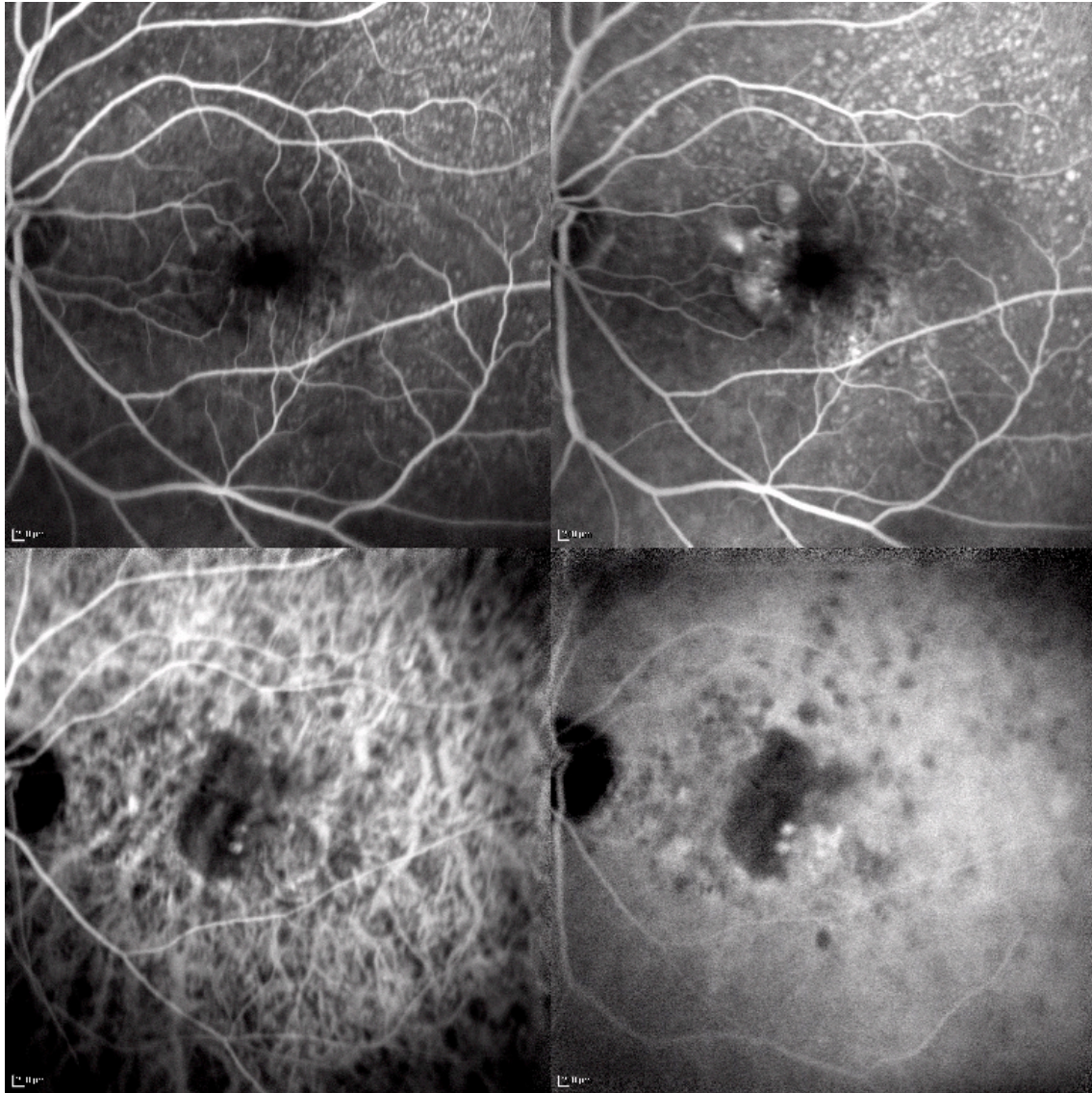


Figura 19. **Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP)**. (arriba, izquierda y derecha) AFG con fuga de contraste de origen no localizado en tiempos precoces de la prueba. (abajo, izquierda y derecha) se identifican dos puntos calientes en la proximidad de la fovea, compatibles con pólipos coroideos.

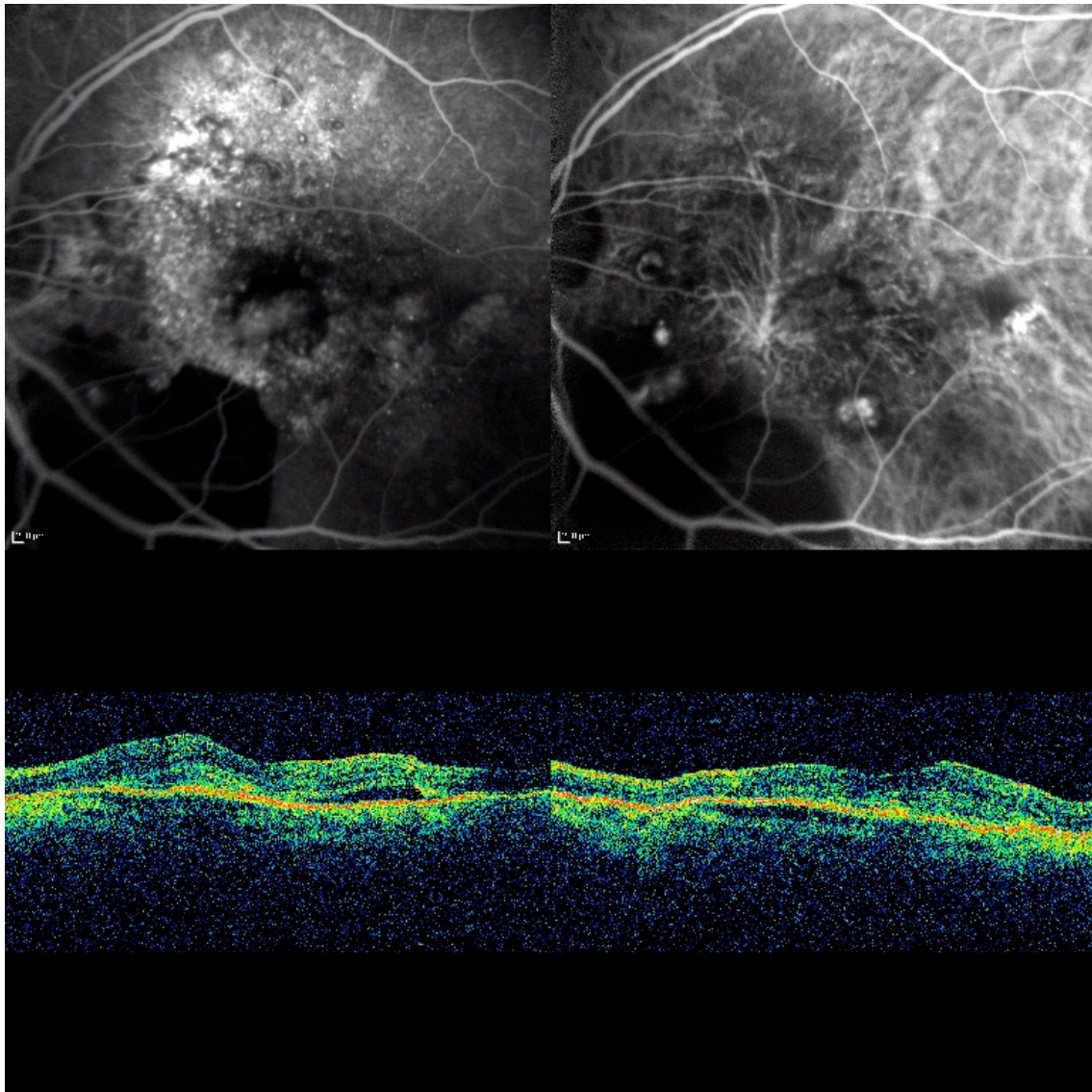


Figura 20. Coexistencia de NVC oculta a nivel subfoveal y de una VCP inferior en el mismo caso. En dos cortes de OCT (izquierda, corte vertical, derecha corte horizontal) se relaciona anatómicamente la actividad de la lesión (fluido subretiniano y engrosamiento de la retina neurosensorial) con la NVC oculta, considerándose la lesión como tal, a pesar de asociarse una lesión polipoidea a nivel inferior.

Asimismo, se utiliza la AFG para determinar la localización y el tamaño de la lesión tipo NVC: en cuanto a la localización, se describe la lesión como subfoveal si ocupa el centro geográfico de la mácula y no subfoveal si el borde de la lesión está a, al menos, 200 micras del centro de la mácula (figura 21).

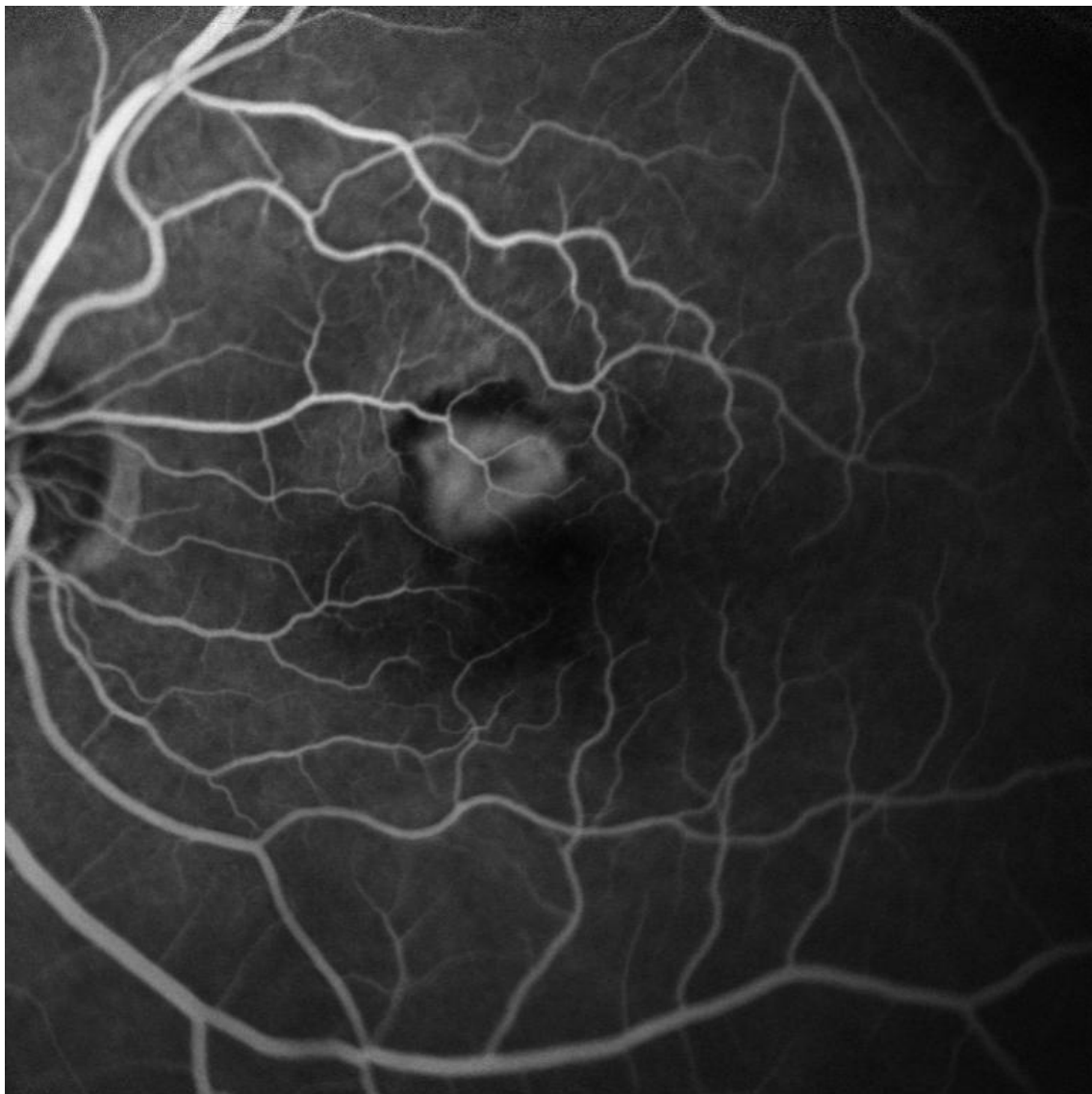


Figura 21. AFG de lesión no subfoveal.

Respecto al tamaño, se parte del supuesto de que un diámetro estándar de área de disco (AD) equivale a 1,8 mm, para poder calcular el tamaño de la lesión⁶⁶.

Tras la visita basal, se realiza angiografía ante la presencia de un empeoramiento de agudeza visual no explicable por OCT y en casos de aparente ausencia de respuesta en OCT, con reducción en el grosor retiniano inferior al 10% del previo tras tres inyecciones consecutivas de ranibizumab. En caso de evidencia de fuga angiográfica, se indica retratamiento con ranibizumab.

Se administran inyecciones intravítreas de ranibizumab a todos los pacientes en la visita 0, en el mes 1 y en el mes 2. A partir del mes 3 (un mes después de la tercera inyección de ranibizumab) se valora, por OCT, fotografía en color de la retina y, en ocasiones, AFG, la necesidad de retratamiento con ranibizumab.

Se considera necesario el retratamiento en cuatro situaciones:

- Aparición de edema intrarretiniano, líquido subretiniano o desprendimiento seroso del EPR a nivel macular que, previamente no existe.
- Persistencia de fluido sub o intrarretiniano un mes después de la inyección previa.
- Evidencia de fuga angiográfica.
- Aparición de una hemorragia reciente en la retinografía.

La pérdida de agudeza visual sin actividad en OCT no se considera criterio de retratamiento per se, aunque hace necesaria la realización de una angiografía para descartar reactivación de la lesión.

La inyección de ranibizumab se efectúa antes de 4 días desde la fecha de la visita.

No se efectúa retratamiento en dos situaciones: en primer lugar, ausencia de edema intrarretiniano o de líquido subretiniano. En segundo lugar, existe la posibilidad de no retratar al paciente si, después de tres tratamientos consecutivos, la reducción en el grosor de la retina es inferior al 10% del grosor previo, comparado con la visita considerada primera del ciclo de tres inyecciones, en ausencia de empeoramiento visual o angiográfico.

3.4. Técnica de inyección de ranibizumab.

En todos los casos, la inyección intravítrea de ranibizumab se ha realizado según el mismo protocolo, siguiendo las recomendaciones habituales⁷⁶; el citado procedimiento se ha efectuado, sin excepción, en el quirófano.

En el antequirófano, 5 minutos antes de la inyección, se instila una gota de colirio anestésico y una gota de povidona iodada diluido al 50%.

Ya en la sala de quirófano, se realiza una limpieza con povidona iodada de los párpados y pestañas. Se coloca un espéculo estéril entre los párpados y se administra una anestesia tópica adicional mediante la aplicación de una hemosteta impregnada en lidocaina al 2,5% en la zona de la inyección.

Se marca el punto de inyección mediante un marcador rígido estéril en la esclerótica a 3,5 mm de limbo en pseudofáquicos y a 3,75 mm en fáquicos. La zona elegida para la inyección ha sido, preferentemente, el cuadrante inferotemporal. A continuación, se inyecta lentamente ranibizumab (0,05ml), de forma lenta, con una jeringa de tuberculina y una aguja de calibre 30. Al terminar el procedimiento, se coloca una hemosteta sobre la zona de la inyección para evitar el reflujo subconjuntival del fármaco.

Tras la inyección, se comprueba la percepción de luz y se instila, de nuevo, povidona iodada diluida. Se prescribe la administración de tratamiento antibiótico tópico con tobramicina (1 gota cada 8 horas, durante 3 días). Se instruye al paciente sobre aquellos síntomas como enrojecimiento ocular, aumento de secreciones, dolor ocular intenso o pérdida visual brusca que deben hacerle acudir de nuevo con carácter de urgencia.

3.5. Retirada del estudio y uso de otros tratamientos concomitantes.

El paciente puede ser retirado del estudio en dos grupos de circunstancias; por una parte, por retirada del consentimiento, pérdida del seguimiento o abandono voluntario del mismo. En este caso, el paciente puede seguir el tratamiento con otras modalidades terapéuticas. Dado que el objetivo principal del estudio es analizar el cambio en la agudeza visual tras el tratamiento con ranibizumab a lo largo de 12 meses, sus datos no son incluidos en el análisis de la misma.

Por otra parte, los pacientes pueden ser retirados del estudio por la aparición de acontecimientos adversos severos; a nivel ocular, inflamación intraocular severa, con vitritis significativa, desprendimiento de retina regmatógeno, hemorragia vítrea, hemorragia subfoveal severa (ocupa más del 50% de la lesión), infección ocular grave (endoftalmitis) y cirugía intraocular (incluyendo catarata).

Los acontecimientos adversos sistémicos que provocan la salida del estudio son la aparición de un accidente cerebrovascular (ACV), incluyendo los

accidentes isquémicos transitorios, angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio y procesos neoplásicos malignos.

No se permite el tratamiento durante todo el seguimiento con fotocoagulación retiniana con láser de argon, terapia fotodinámica con verteporfin (visudyne) o inyección intravítrea con pegaptanib sódico (macugen) o bevacizumab (avastin).

3.6. Variables del estudio.

La variable principal es la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de lejos, obtenida a lo largo del seguimiento entre las visitas basal y final (12 meses).

Asimismo, se estudian otras variables de eficacia visual y anatómica, para evaluar la eficacia del tratamiento con ranibizumab (ver tabla 3).

Tabla 3. Variables de eficacia secundaria.

<ul style="list-style-type: none">• % pacientes que pierden menos de 15 letras en la visita 12.• % pacientes que ganan más de 15 letras en la visita 12.• % pacientes que ganan más de 0 letras en la visita 12.• % pacientes con agudeza visual inferior a 34 letras (20/200) en la visita 12.• % pacientes con pérdida de agudeza visual superior a 30 letras.• % pacientes “ganadores” versus “perdedores”.
<ul style="list-style-type: none">• Cambio medio en el grosor retiniano entre las visitas 0 y 12.• % pacientes con empeoramiento del grosor retiniano en las visitas 3 y 12.• % pacientes con grosor retiniano inferior a 235 micras en las visitas 3 y 12.• % pacientes con presencia de edema intrarretiniano, líquido subretiniano y desprendimiento del EPR en las visitas 0 y 3.
<ul style="list-style-type: none">• Número medio de tratamientos.• Tiempo medio hasta la primera reinyección de ranibizumab.

Se ha realizado un estudio de los factores predictivos basales y de la visita 3, que influyen en la agudeza visual final.

Se han analizado las diferencias en la evolución de la MAVC, del grosor retiniano central y el número medio de tratamientos en función de la respuesta anatómica a ranibizumab.

Se ha clasificado la respuesta anatómica como favorable o desfavorable. Dentro del patrón de respuesta anatómica favorable se han incluido a pacientes que no han experimentado ninguna recidiva tras la dosis de carga y a pacientes que han sufrido una o más recidivas, que se han resuelto con la administración de una inyección adicional de ranibizumab (figuras 22-25).

Como patrón de respuesta anatómica desfavorable, se han incluido lesiones en las que persiste la actividad tomográfica, en forma de edema intrarretiniano o líquido subretiniano, tras la administración repetida de ranibizumab (figuras 26-29).

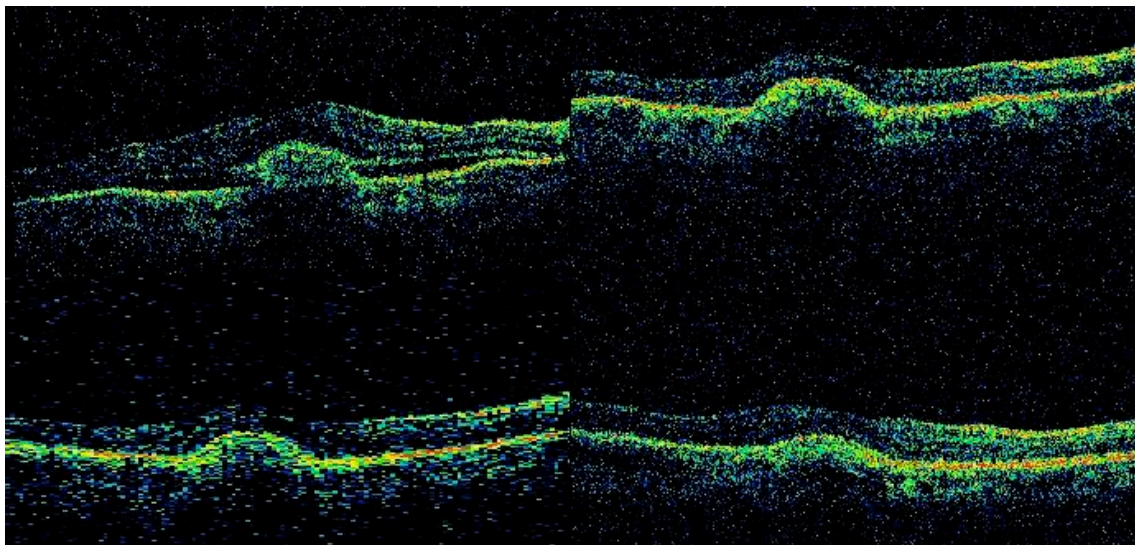


Figura 22. Patrón de respuesta anatómica favorable (I). Ausencia de recidiva. Caso 1. (arriba izquierda) visita 0: lesión hiperreflectante subfoveal compatible con NVC, asociada a edema intrarretiniano y fluido subretiniano. Se inicia dosis de carga con ranibizumab. (arriba derecha) visita 3: 1 mes tras la última inyección de la dosis de carga, se aprecia resolución del edema intrarretiniano y del fluido subretiniano. No se indica reinyección. (abajo izquierda) visita 5: ausencia de actividad neovascular en OCT. No se indica ranibizumab. (abajo derecha) visita 7: no actividad neovascular en OCT. No se re trata al paciente.

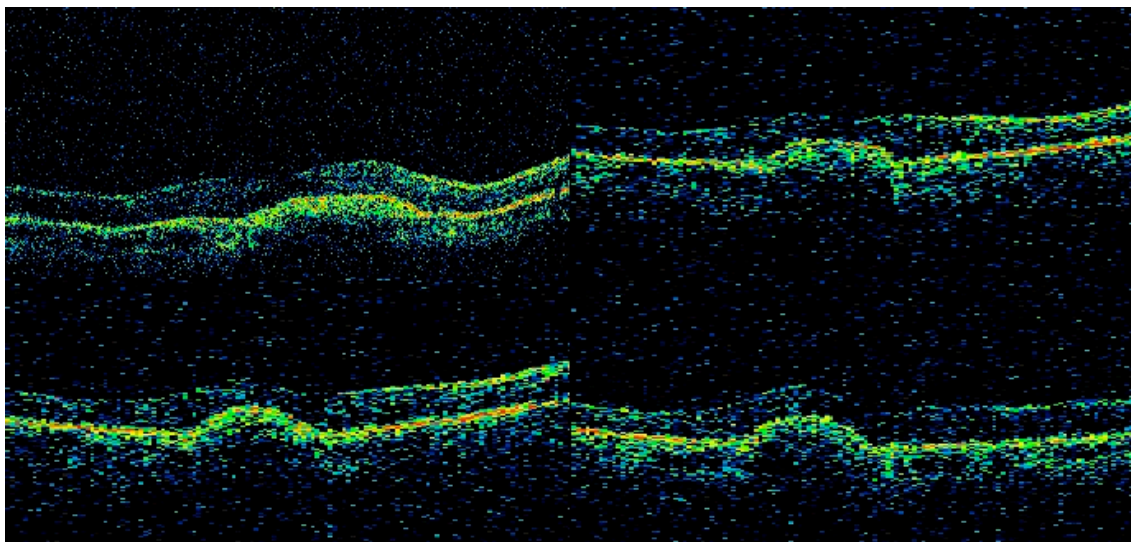


Figura 23. Patrón de respuesta anatómica favorable (II). Ausencia de recidiva Caso 1. (arriba izquierda) visita 8, (arriba derecha) visita 10, (abajo izquierda) visita 11 y (abajo derecha) visita 12. Ausencia de actividad tomográfica en todas las revisiones tras la dosis de carga.

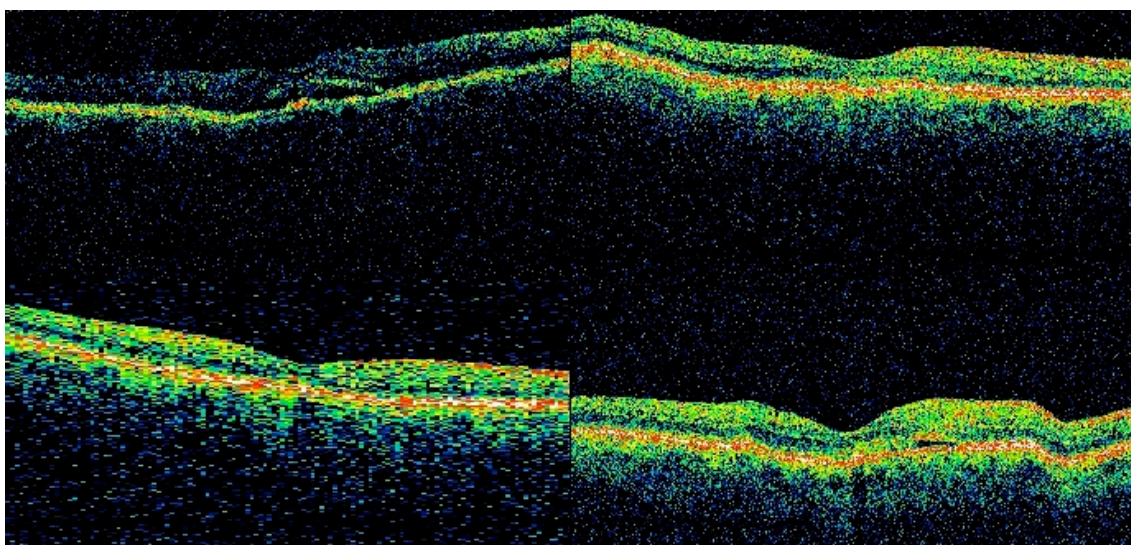


Figura 24. Patrón de respuesta anatómica favorable (III). Recidiva con buena respuesta anatómica. Caso 2. (arriba izquierda) visita 0, líquido subretiniano (LSR) subfoveal junto con engrosamiento del EPR. Se inicia dosis de carga de ranibizumab. (arriba derecha) visita 3. Tras la dosis de carga resolución del LSR. No se realiza tratamiento. (abajo izquierda) visita 4: ausencia de actividad tomográfica. (abajo derecha) visita 5: se observa reaparición del LSR en borde de la lesión. Se indica cuarta inyección de ranibizumab.

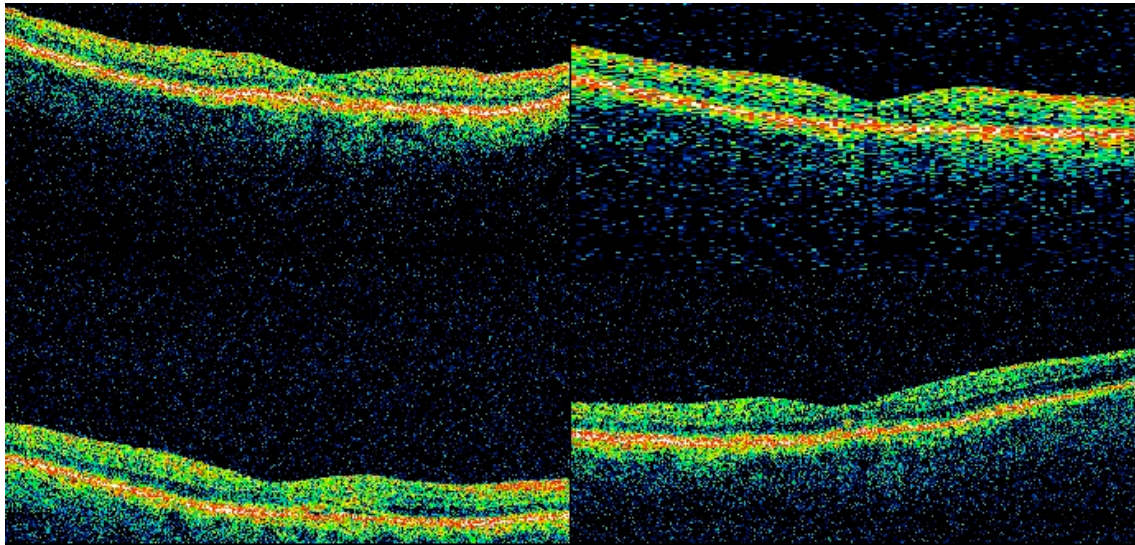


Figura 25. Patrón de respuesta anatómica favorable (IV). Recidiva con buena respuesta anatómica Caso 2. (arriba izquierda) visita 6, resolución de la actividad exudativa en OCT, no se indica tratamiento. (arriba derecha) visita 8, ausencia de actividad exudativa, no se reinyecta ranibizumab. (abajo izquierda) visita 11, reaparece LSR en borde de lesión. Se indica quinta inyección de ranibizumab. (abajo derecha) visita 12, desaparece LSR tras inyección. No se indica tratamiento.

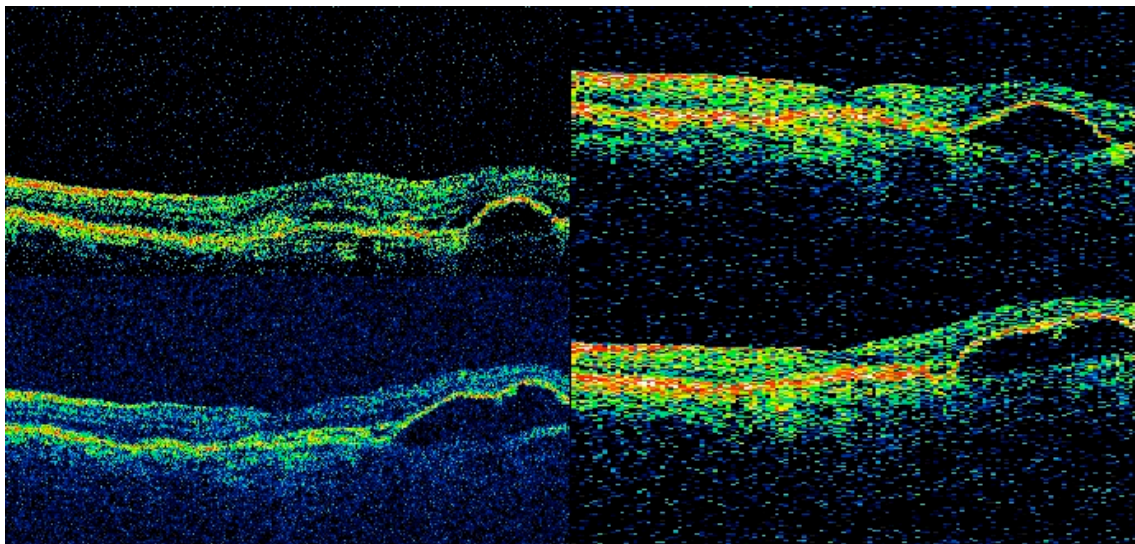


Figura 26. Patrón de respuesta anatómica desfavorable (I). Caso 3. (arriba izquierda) visita 0, paciente con desprendimiento del EPR, LSR y edema intrarretiniano. Se inicia dosis de carga con ranibizumab. (arriba derecha) visita 3, tras la dosis de carga, se aprecia resolución del edema intrarretiniano;

persiste leve LSR y DEP. Se indica reinyección de ranibizumab. (abajo izquierda) visita 5, se aprecia aumento de LSR y del DEP. Se indica quinta inyección de ranibizumab. (abajo derecha) visita 6, se aprecia disminución de LSR significativa, si bien se indica sexta inyección de ranibizumab por persistencia de LSR.

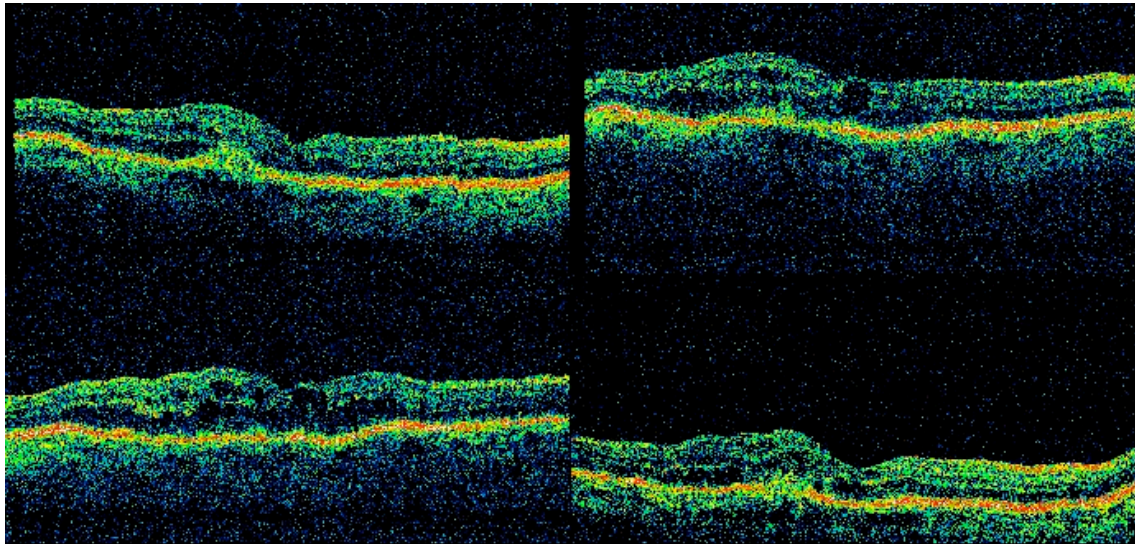


Figura 27. Patrón de respuesta anatómica desfavorable (II). Caso 4 (arriba izquierda) visita 0, presencia de edema intrarretiniano, se inicia dosis de carga de ranibizumab. (arriba derecha) visita 3, ligero incremento de edema intrarretiniano, se realiza inyección de ranibizumab por persistencia de actividad tomográfica y empeoramiento visual (-7 letras). (abajo izquierda) visita 4, edema macular estable. Dada estabilidad de agudeza visual y angiografía, se decide no tratar por aparente ausencia de respuesta anatómica a ranibizumab. (abajo derecha) visita 5, ligera disminución de edema intrarretiniano a pesar de no haber recibido tratamiento en la visita previa.

La asignación del patrón de respuesta anatómica se ha efectuado en la visita final del estudio, tras observar el comportamiento anatómico del paciente a lo largo del estudio. Se ha intentado tener en consideración que la respuesta anatómica puede ser variable a lo largo del estudio, siendo posible que una lesión inicialmente buena respondedora a ranibizumab, sea cada vez más resistente al mismo (figura 28 y 29).

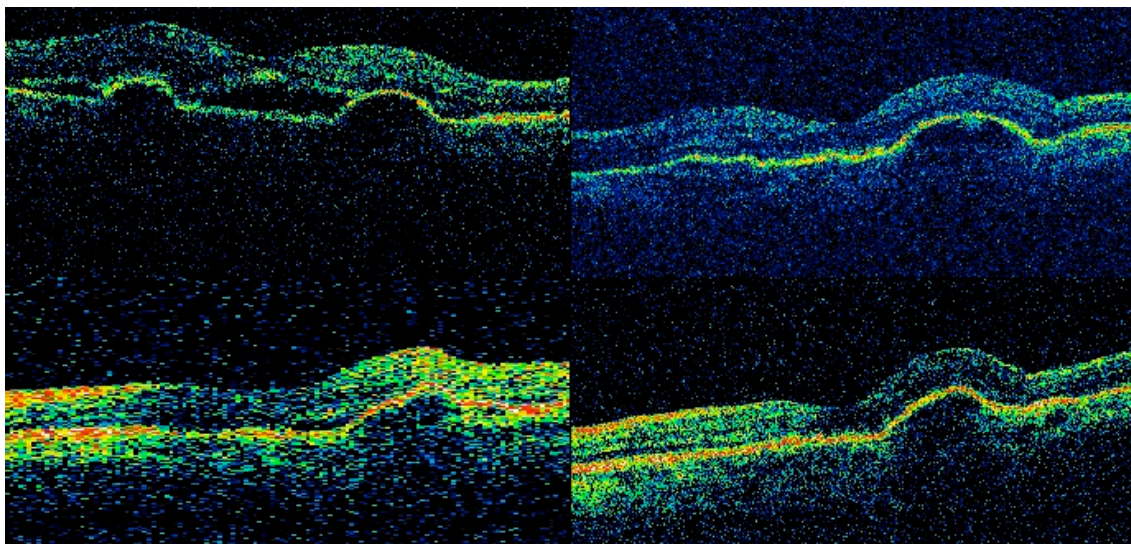


Figura 28. No respondedor con buena respuesta inicial (I). Caso 5 (arriba izquierda) visita 0, paciente con DEP bilobulado y LSR subfoveal. Se inicia tratamiento con ranibizumab. (arriba derecha) visita 3, resolución de LSR. No se indica reinyección de ranibizumab. (abajo izquierda) visita 5, reaparición de LSR, se indica cuarta inyección de ranibizumab. (abajo derecha) visita 6, resolución de LSR. No se indica retratamiento.

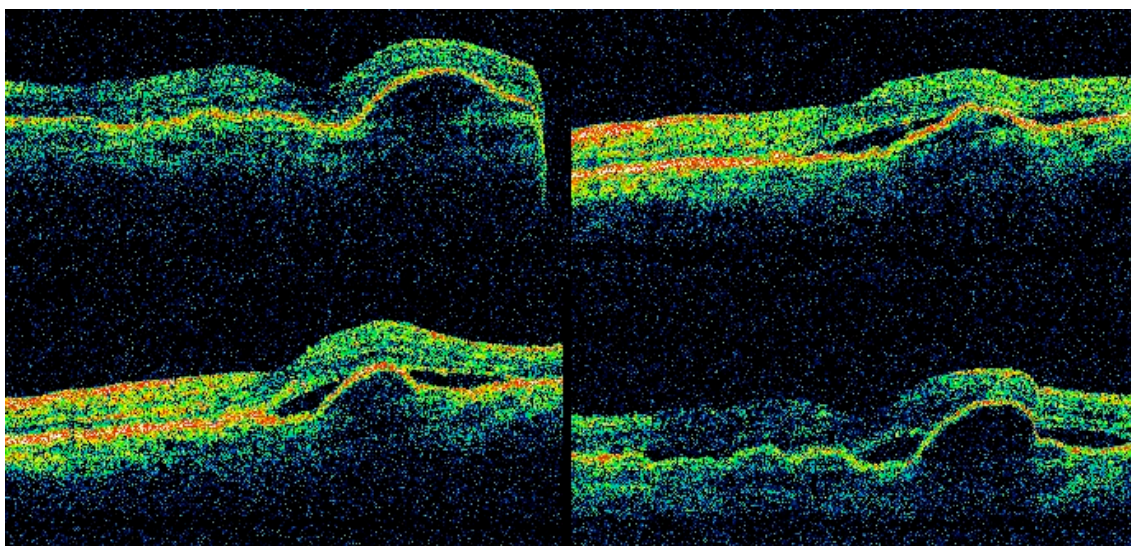


Figura 29. No respondedor con buena respuesta inicial (II). (arriba izquierda) visita 9, ausencia de actividad exudativa intra o subretiniana tras 5 inyecciones de ranibizumab. (arriba derecha) visita 10, reaparición de LSR; se indica inyección de ranibizumab. (abajo izquierda) visita 11, persistencia de LSR con mínimos cambios respecto a previo. Se indica retratamiento con ranibizumab.

(abajo derecha) visita 12, escasa respuesta tomográfica a las dos inyecciones previas. Se indica retratamiento por persistencia de LSR.

Se ha analizado la existencia de factores pronósticos basales que pueden predecir una respuesta anatómica favorable.

Se ha realizado un estudio particular de tres situaciones clínicas relevantes dentro de la población del estudio: Proliferación Angiomatosa Retiniana, Vasculopatía Coroidea Polipoidea y NVC no subfoveal.

Por último, se ha incluido un análisis de los principales efectos adversos encontrados a lo largo del estudio.

3.7. Análisis estadístico.

El análisis de la variable principal se ha realizado en base a la población por protocolo, formada por todos los pacientes en los que no falta ninguna puntuación de la agudeza visual entre las visitas basal y 12 y que ha supuesto más del 97% de la población inicial.

Para el análisis de seguridad se ha incluido a todos los pacientes que han recibido al menos una inyección de ranibizumab y se les ha evaluado al menos una vez la seguridad después de la visita basal.

Se han reclutado todos los casos consecutivos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, entre los meses de julio de 2007 y febrero de 2009.

Las variables cualitativas se describen con la distribución de frecuencias y las cuantitativas con la media y desviación estándar (DE).

Para evaluar las puntuaciones medias de letras de la agudeza visual y los valores medios de grosor de la retina central durante los 12 meses, se compararon estadísticamente los datos con los valores medios basales y con los valores medios de la visita inmediatamente anterior, utilizando la prueba del análisis de la varianza para medidas repetidas. Se corrigió la p para contrastes múltiples con el test de Bonferroni.

La comparación de las variables cualitativas se realizó con el test de la chi-cuadrado y test de Fisher.

Se ha estudiado la correlación entre el cambio en la agudeza visual y el grosor retiniano a lo largo del seguimiento, con el r de Pearson y su significación.

Se ha realizado un modelo de regresión lineal para evaluar qué factores predictivos pueden influir en la agudeza visual final; por una parte, se ha realizado un análisis univariable en el que se han incluido a nivel basal, la edad, la presencia de tratamientos previos, la composición angiográfica, la localización, la presencia de fibrosis basal, el tamaño de la lesión, la agudeza visual basal, el grosor retiniano basal y la presencia de edema intrarretiniano, líquido subretiniano o desprendimiento del EPR en la visita inicial. Posteriormente, se ha estudiado la influencia en la agudeza visual final de los siguientes factores de la visita 3 (un mes tras la dosis de carga): agudeza visual, grosor retiniano, presencia de edema, de líquido subretiniano o desprendimiento del EPR en la visita 3.

A continuación, se ha ajustado un modelo de regresión lineal para el estudio de las variables que en el análisis univariable tenían $p < 0,10$ o eran biológicamente relevantes en la agudeza visual final. Se presentan los valores de β y sus intervalos de confianza al 95%.

Se ha realizado un análisis de subgrupos para evaluar la distribución de las siguientes características basales en la respuesta anatómica, favorable o desfavorable, ante el tratamiento con ranibizumab: edad, existencia de tratamiento previo, composición angiográfica, localización, tamaño, presencia de fibrosis basal, agudeza visual basal, grosor retiniano basal, presencia de edema intrarretiniano, líquido subretiniano o desprendimiento de EPR basales.

Se ha ajustado un modelo de regresión logística para estudiar el efecto de las variables que tenían $p < 0,10$ o eran biológicamente relevantes en la respuesta a ranibizumab encontrada. Se presentan la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) en la variable de respuesta al tratamiento.

Se han estratificado los resultados de agudeza visual, grosor retiniano y número de tratamientos según la composición y localización de la lesión.

Los datos han sido recogidos y el análisis realizado con el programa SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

4.1. Características basales

Entre julio de 2007 y marzo de 2009, se reclutaron 278 ojos de 261 pacientes. Seis ojos de seis pacientes no completaron el estudio por diversos acontecimientos adversos (ver apartado 4.8), por lo que no han sido incluidos en la población por protocolo para el análisis de la variable primaria.

Se han incluido 272 ojos de 255 pacientes (152 mujeres y 103 hombres), con una edad media de 77,08 (DE 7,02) años. Las principales características basales están recogidas en las siguientes cuatro tablas.

Tabla 4. Características basales (I). Aspectos demográficos y tratamientos previos.

	NUMERO DE CASOS	%
Sexo		
Hombres	103	40,4
Mujeres	152	59,6
Ojo		
Derecho	140	51,5
Izquierdo	132	48,5
Tratamiento previo		
Sí	121	44,5
No	151	55,5
Terapia Fotodinámica (TFD)		
0	193	71,0
1	48	17,6
2	20	7,4
3	7	2,6
4	1	0,4
5	2	0,7
6	1	0,4

Triamcinolona intravítrea		
0	262	96,3
1	8	2,9
2	2	0,7
Pegaptanib sódico (macugen)		
0	173	63,6
1	32	11,8
2	26	9,6
3	30	11,0
4	9	3,3
5	2	0,7

Tabla 5. Características basales (II): aspectos angiográficos y funduscópicos.

	NUMERO DE CASOS	%
Composición angiográfica		
NVC Predominantemente Clásica (PC)	62	22,8
NVC Mínimamente Clásica (MC)	46	16,9
NVC Oculta	98	36,0
RAP (Proliferación Angiomatosa Retiniana)	53	19,4
Estadio IIA	21	7,7
Estadio IIB	18	6,6
Estadio III	14	5,1
VCP (Vasculopatía Coroidea Polipoidea)	13	4,8
Localización		
Subfoveal	177	85,9
No subfoveal	29	14,1

NVC = Neovascularización Coroidea.

Tabla 6. Características basales (III). Aspectos tomográficos

	NUMERO DE CASOS	%
Edema intrarretiniano basal (OCT)		
No	41	15,1
Sí	231	84,9
Líquido subretiniano basal (OCT)		
No	150	55,1
Sí	122	44,9
Desprendimiento del EPR basal (OCT)		
No	143	52,6
Sí	129	47,4

OCT = Tomografía de coherencia óptica. EPR = Epitelio pigmentario de la retina

Tabla 7. Características basales (IV). Variables cuantitativas

	Edad (años)	Tamaño (AD)	MAVC basal (letras)	Grosor basal (micras)
Media	77,08	2,03	53,54	337,8
DE	7,02	0,85	12,1	88,45
Mínimo	57	0,27	26	174
Máximo	95	4,72	83	610
Percentiles				
25	73,00	1,49	45,00	280,75
50 (mediana)	78,00	1,94	52,50	318,00
75	82,00	2,61	63,00	388,00

AD = áreas de disco. MAVC = mejor agudeza visual corregida en número de letras. DE = desviación estándar.

4.2. Resultados visuales.

La agudeza visual ha mejorado al final del estudio una media de 3,4 letras ($p<0,001$). La diferencia en la agudeza visual de todas las visitas respecto a la basal es estadísticamente significativa ($p<0,001$). En la figura 30, se aprecia la evolución mensual de la agudeza visual.

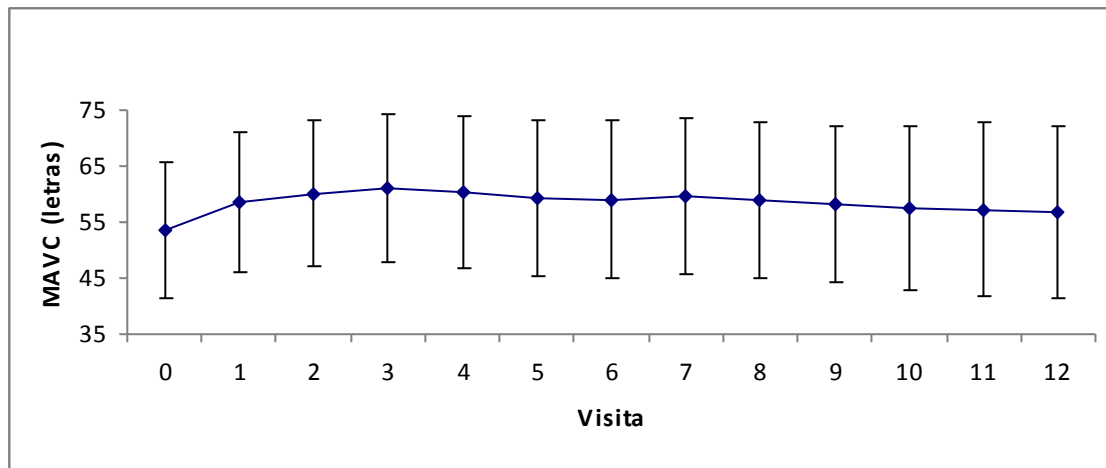


Figura 30. Evolución mensual de la agudeza visual. $p<0,001$ en todas las visitas respecto a la basal. MAVC = Mejor Agudeza Visual Corregida.

Durante la fase inicial del tratamiento o dosis de carga, se aprecia una mejoría de la agudeza visual media de algo más de 5 letras tras la primera inyección y hasta 7,4 letras tras la tercera inyección. En la fase de seguimiento, entre las visitas 3 y 12, se pierden una media de 4 letras.

El 68,1% de la mejoría visual observada al final de la dosis de carga se obtiene con la primera inyección, el 21,6% con la segunda y el 10,3% con la tercera.

Al analizar el cambio en la agudeza visual en cada visita respecto a la inmediatamente previa, se observa un incremento estadísticamente significativo de la agudeza visual en la visita 1 respecto a la 0 ($p<0,001$), en la visita 2 respecto a la 1 ($p<0,001$) y en la visita 3 respecto a la 2 ($p=0,01$).

Entre las visitas 3 y 12 hay un empeoramiento significativo de la agudeza visual ($p<0,001$); especialmente, en la visita 4 respecto a la 3 ($p=0,022$), en la visita 5 respecto a la 4 ($p=0,01$), en la visita 9 frente a la 8 ($p=0,047$) y en la 10 respecto a la 9 ($p=0,006$).

Doscientos cincuenta y siete casos (94,48%) pierden menos de 15 letras de agudeza visual al final del estudio. 35 casos (12,8%) ganan más de 15 letras; el 69,11% de los casos (188) ganan 0 o más letras al final del seguimiento.

En la visita 3, el 99,6% (271 casos) pierden menos de 15 letras, el 18,8% ganan más de 15 letras y el 81,2% ganan 0 o más letras.

Entre las visitas 3 y 12, el 27,2% mejoran la agudeza visual (74 casos) mientras que el 73,8% (198 casos) la empeoran, de los cuales 28 casos (10,3%) empeoran más de 15 letras.

El porcentaje de pacientes con agudeza visual inicial inferior a 34 letras (equivalente a 20/200) es de 4,41% (12 casos). En la visita 12, dicho porcentaje es del 8,01% (22 casos).

Cuatro casos han sufrido una pérdida visual severa (más de 30 letras) al final de seguimiento.

El porcentaje de casos considerados como “ganadores” (más de 15 letras de mejoría visual) ha sido de 12,8%. El porcentaje de casos considerados como “perdedores” (más de 15 letras de pérdida visual) ha sido de 5,5%.

Los pacientes con mayor agudeza visual basal experimentan una mejoría visual inferior a la de los pacientes que parten con agudezas visuales basales intermedias (figura 31).

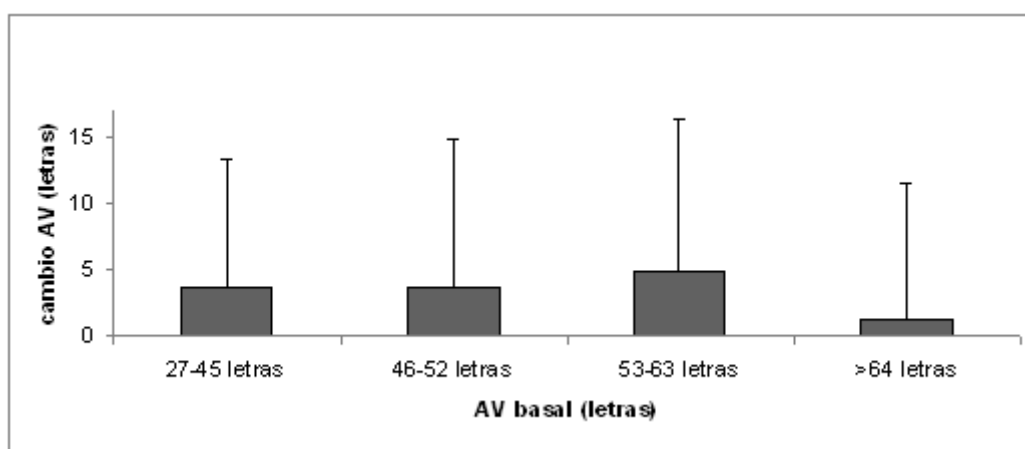


Figura 31. Cambio media y desviación estándar en la agudeza visual entre las visitas inicial y final en función del percentil de agudeza visual basal.

El porcentaje de casos que ganan 15 o más letras es superior en los casos con agudezas visuales basales intermedias, respecto a los pacientes con agudeza visual basal muy baja o muy alta (figura 32).

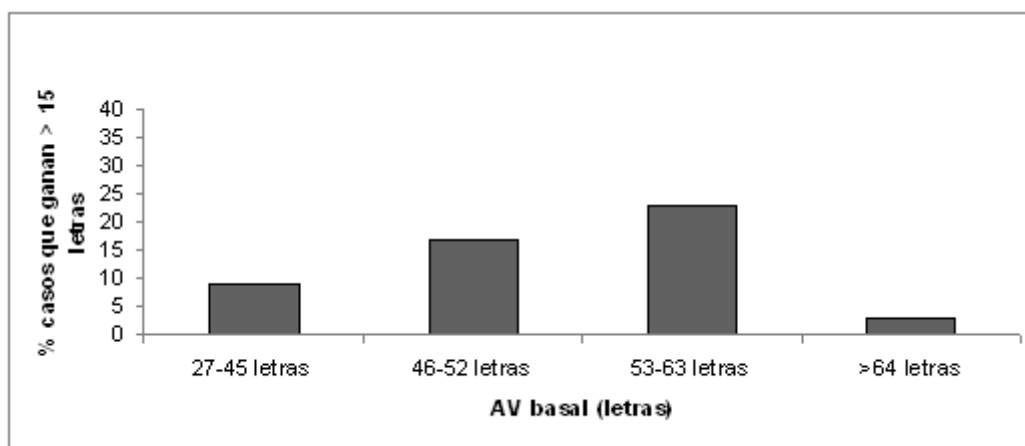


Figura 32. Porcentaje de casos que ganan más de 15 letras entre las visitas inicial y final en función de la agudeza visual basal.

La NVC predominantemente clásica gana, al final del estudio, una media de 6,9 letras; 5,5 (DE 2,1) letras más que la NVC mínimamente clásica ($p=0,081$), 4,1 (DE 1,7) letras más que la NVC oculta ($p=0,197$), 4,2 (DE 1,9) letras más que el RAP ($p=0,325$) y 9,3 (DE 3,2) letras más que la VCP ($p=0,048$).

Tabla 8. Cambio en la agudeza visual entre visitas inicial y final (0-12), inicial y tras dosis de carga (0-3) y tras dosis de carga y final (3-12), en función de la composición de la lesión.

	PC	MC	Oculta	RAP	VCP
AV 0-12 (letras)	6,9 (11,2)	1,4 (11,2)	2,9 (10,3)	2,6 (9,1)	-2,3 (14,1)
AV 0-3 (letras)	10,5 (8,9)	5,2 (6,4)	6,9 (7,6)	6,3 (6,9)	7,2 (6,7)
AV 3-12 (letras)	-3,5 (8,3)	-3,7 (7,7)	-4,1 (8,1)	-3,7 (8,1)	-9,5 (11,7)

Datos expresados en forma de media (desviación estándar).

AV = Agudeza Visual; PC = predominantemente clásica; MC = mínimamente clásica; RAP = proliferación angiomasosa retiniana; VCP = vasculopatía coroidea polipoidea.

4.3. Resultados anatómicos (OCT);

El grosor retiniano medio, medido por OCT, se ha reducido significativamente ($p<0,001$) en todas las visitas respecto a la visita basal. El grosor retiniano medio ha descendido desde un valor inicial medio de 337,8 (DE 88,45) micras hasta uno final de 241,03 (DE 59,94) micras.

Durante la dosis de carga, se ha producido el mayor descenso; sólo con la primera inyección se ha producido un descenso de cerca de 100 micras, pasando de 337,8 a 238,91 (DE 55,23) micras de grosor medio ($p<0,001$). En la visita 3, se produce el grosor medio más bajo con 211,86 micras (DE 41,78). Los descensos producidos tras la segunda y tercera inyección, respecto al grosor en la visita inmediatamente previa, son también estadísticamente significativos ($p<0,001$).

Entre las visitas 3 y 12 (ver figura 33) se produce un ligero incremento del grosor retiniano para un valor final de 241,03 (DE 59,94) micras.

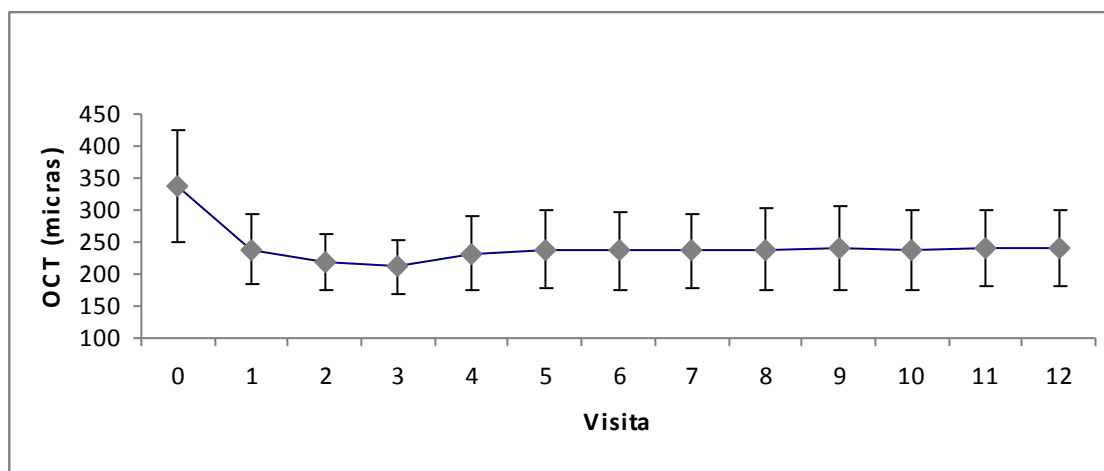


Figura 33. Evolución del cambio medio en el grosor retiniano a lo largo del estudio (micras).

Cinco casos (1,8%) presentan incremento del grosor retiniano en la visita 3 respecto a la basal. 26 casos (9,5%) tienen un grosor retiniano en la visita 12 mayor que en la visita basal. 200 casos (73,5%) presentan un aumento del grosor retiniano en la visita 12 respecto a la 3.

Veintitrés casos (8,45%) presentan un grosor retiniano inferior a 235 micras en la visita basal. Tras la dosis de carga, en la visita 3, dicho porcentaje aumenta al 78,67% (214 casos). En la visita 12, el grosor retiniano es inferior a 235 micras en 140 pacientes (51,47%).

En la visita 3, un mes después de la tercera inyección de ranibizumab, el porcentaje de pacientes con edema intrarretiniano se ha reducido de un 84,9% inicial a un 5,9%; el de líquido subretiniano de un 44,9% a un 8,1% y el de desprendimiento del EPR ha descendido de un valor inicial de 47,4% a uno final de 24,6%.

Este buen resultado anatómico obtenido con la dosis de carga, ha hecho que en la visita 3 hasta un 87,9% de los pacientes estuviesen en una situación de inactividad en la OCT (ausencia de fluido sub o intrarretiniano), precisando tratamiento con una cuarta inyección de ranibizumab tan sólo un 8,1% (el restante 4,0% no se retrató por ausencia de respuesta a ranibizumab).

Tabla 9. Correlación entre la agudeza visual y el grosor retiniano en cada visita del estudio.

Visita (AV-grosor)	Pearson	<i>P</i>
1	-0,159	0,008
2	-0,135	0,026
3	-0,189	0,002
4	-0,220	<0,001
5	-0,231	<0,001
6	-0,192	0,001
7	-0,224	<0,001
8	-0,282	<0,001
9	-0,314	<0,001
10	-0,253	<0,001
11	-0,215	<0,001
12	-0,329	<0,001

Se ha observado una correlación inversa entre la agudeza visual y el grosor retiniano medido por OCT, estadísticamente significativa en todas las visitas. En la tabla 9, se puede apreciar el valor de r (correlación de Pearson) y el grado de significación estadística.

4.4. Número medio de inyecciones de ranibizumab.

La media de tratamientos en el estudio ha sido de 5,8 inyecciones de ranibizumab (DE 1,87). Todos los casos recibieron 3 inyecciones en los tres primeros meses (visitas 0, 1 y 2), con lo que la media de inyecciones en los restantes 9 meses es de 2,8.

El número de tratamientos por paciente se puede apreciar en la siguiente tabla:

Tabla 10. Distribución del número de pacientes por número de tratamientos.

Número de tratamientos	Número de casos	Porcentaje
3	37	13,6
4	39	14,3
5	45	16,5
6	51	18,8
7	46	16,9
8	32	11,8
9	18	6,6
10	4	1,5

En la figura 34, se puede apreciar la relación entre el número de tratados y no tratados en cada visita. Dentro del grupo que ha recibido tratamiento, se incluyen los tratados por aparición de nueva actividad (edema, LSR o DEP en OCT, sangre en retinografía o fuga en AFG) y los tratados por persistencia de dicha actividad (edema o LSR en OCT) tras haber sido tratados previamente. En el grupo de los que no han sido tratados se incluyen los casos sin actividad y los que, a pesar de tener persistencia de actividad, no precisan ser tratados por insuficiente respuesta a tratamiento previo (reducción del grosor retiniano

inferior al 10% tras tres inyecciones consecutivas en ausencia de empeoramiento visual y angiográfico).

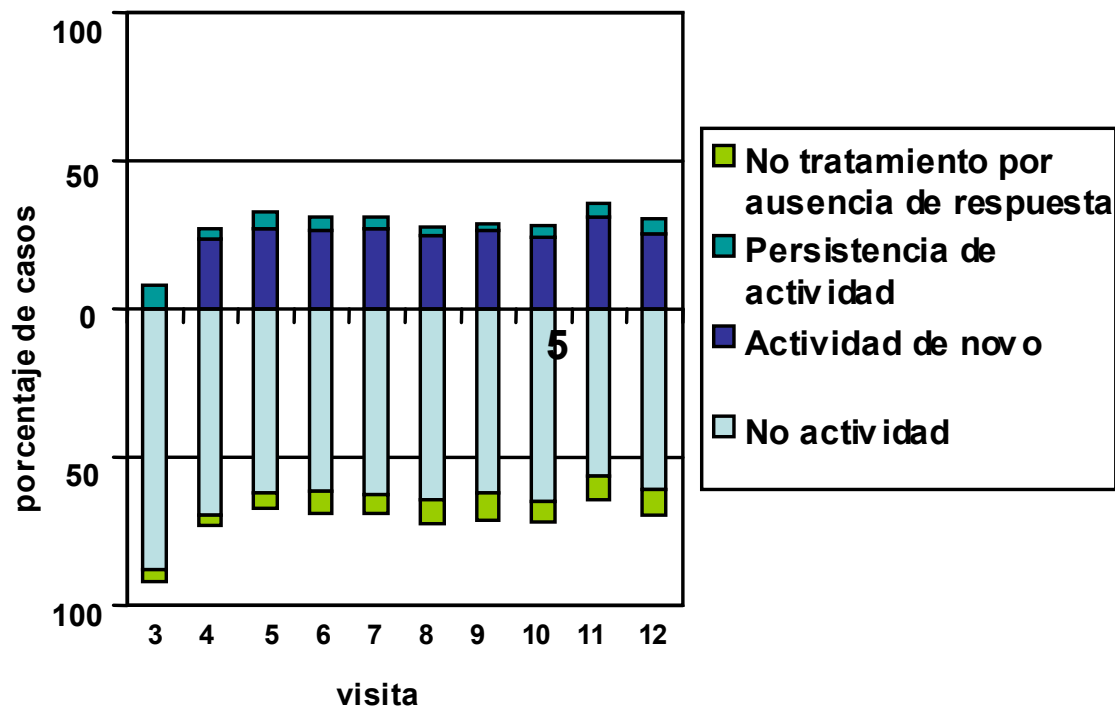


Figura 34. Distribución del número de tratados (por encima de 0) bien por actividad de novo o por persistencia de actividad y de no tratados (por debajo de 0) por inactividad de la lesión o por ausencia de respuesta al tratamiento previo.

Respecto a la fecha de la primera reinyección de ranibizumab tras la dosis de carga, la media transcurrida hasta el primer retratamiento ha sido de 3,47 meses (rango, 0-10). En la siguiente tabla, se observa la distribución de los casos, según el número de meses que no precisan retratamiento con ranibizumab.

Tabla 11. Distribución del número de casos según el número de meses sin tratamiento.

MESES SIN TTO	NÚMERO	PORCENTAJE
0	22	8,1
1	65	23,9
2	66	24,3
3	30	11,0
4	20	7,4
5	13	4,8
6	5	1,8
7	8	2,9
8	7	2,6
10 (no necesario re-tto)	37	13,6

4.5. Factores pronósticos que influyen en la agudeza visual final.

En primer lugar, se ha realizado un análisis univariable entre la agudeza visual a los 12 meses y las principales características basales.

En cuanto a las variables cuantitativas, se asocian, en el análisis univariable a una agudeza visual a los 12 meses más baja: el incremento de edad (Pearson, $r = -0,156$, $p=0,01$), el incremento de tamaño de la lesión (Pearson, $r = -0,256$, $p<0,001$), el aumento de grosor retiniano (Pearson, $r = -0,242$, $p<0,001$) y la disminución de la agudeza visual basal (Pearson, $r = 0,712$, $p<0,001$).

Respecto a las variables cualitativas, se resume el análisis univariable en la siguiente tabla:

Tabla 12. Análisis univariable de las variables cualitativas respecto a la agudeza visual final.

	Número casos (n)	AV 12 meses (letras)	<i>P</i>
Tratamiento previo			
No	151	61,52 (13,9)	<0,001*
Sí	121	50,91 (15,1)	
Edema basal			
No	41	62,54 (13,31)	0,01*
Sí	231	55,81 (15,5)	
LSR basal			
No	150	55,36 (15,2)	0,081
Sí	122	58,63 (15,3)	
DEP basal			
No	143	58,05 (16,3)	0,168
Sí	129	55,47 (14,1)	
Subfoveal			
Sí	177	53,18 (15,3)	<0,001*
No	29	67,72 (13,38)	
Composición			
NVC PC	62	58,40 (16,6)	0,892
NVC MC	46	57,07 (15,7)	
NVC Oculta	98	56,30 (14,4)	
RAP	53	55,62 (16,0)	
VCP	13	57,38 (15,3)	

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística de cada variable en la agudeza visual a los 12 meses.

AV = agudeza visual; NVC = neovascularización coroidea; PC = predominantemente clásica; MC = mínimamente clásica, RAP = proliferación angiomasosa retiniana; VCP = vasculopatía coroidea polipoidea; LSR = líquido subretiniano; DEP = desprendimiento del EPR.

En resumen, la presencia de tratamientos previos, edema intrarretiniano o LSR en la visita basal y la localización subfoveal se asocian a una peor agudeza visual al final del estudio. La presencia de desprendimiento seroso del EPR en la visita inicial no influye en el análisis univariable.

A continuación, se ha realizado un modelo de regresión lineal en el que hemos incluido, la edad, la existencia de tratamientos previos, la composición (diferenciando entre NVC predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta, RAP y VCP), la agudeza visual basal, el grosor retiniano basal y la presencia en el OCT inicial de edema, líquido subretiniano o desprendimiento del EPR.

La influencia del tamaño basal y la localización de la lesión no ha sido estudiada en este modelo, por ser características evaluadas sólo en las lesiones tipo NVC y no en los RAP y VCP. Dicha influencia ha sido evaluada más adelante (apartado 4.7).

Se asocian significativamente a una mayor agudeza visual final, la composición tipo NVC predominantemente clásica respecto a las otras lesiones, el menor grosor basal en el OCT y la ausencia de tratamientos previos.

Tabla 13. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual a los 12 meses, ajustada por la agudeza visual basal.

VARIABLE	BETA	Beta inferior	Beta superior	P
AV basal (incremento de 1 letra)	0,815	0,704	0,926	<0,001
Composición PC vs resto	6,219	3,153	9,285	<0,001
Grosor basal (incremento de 1 μ)	-0,019	-0,034	-0,005	0,008
Tratamiento previo vs ausencia	-3,366	-6,078	-0,655	0,015

Valores inicialmente incluidos: edad, presencia de tratamiento previo, composición, agudeza visual basal, grosor OCT basal, presencia inicial de edema, líquido subretiniano, o desprendimiento del EPR.

PC = predominantemente clásica.

Como observamos en la tabla, se puede predecir que la composición angiográfica de NVC predominantemente clásica, implica un mejor pronóstico que el resto de lesiones, con más de 6 letras de agudeza visual en la visita 12, mientras que el mayor grosor tomográfico (disminución de 0,019 letras por aumento de 1 micra) y la existencia de tratamientos previos (agudeza visual a los 12 meses 3,3 letras inferior) implican un peor pronóstico.

Respecto a la agudeza visual basal, por cada letra de agudeza visual basal superior, se produce un incremento de 0,815 letras en la agudeza visual final. No se ha encontrado, en este modelo influencia significativa del resto de factores estudiados. Con este modelo el valor de R cuadrado es de 0,725.

A continuación, se han incluido en el modelo anterior, algunas variables propias de la visita 3, para analizar qué influencia tienen en la agudeza visual a los 12 meses, los resultados obtenidos tras la dosis de carga; dichas variables han sido la agudeza visual, el grosor retiniano y la presencia de edema, líquido subretiniano o desprendimiento del EPR en la visita 3.

En la siguiente tabla, se resumen los hallazgos del modelo; por cada letra que aumenta la agudeza visual en la visita 3, la agudeza visual final es 0,824 letras mayor; por cada letra que aumenta la agudeza visual basal, la agudeza visual final aumenta en 0,119 letras. En tercer lugar, se aprecia que la composición tipo VCP se asocia a un peor pronóstico en la agudeza visual al final del seguimiento (-5,4 letras) que el resto de lesiones cuando incluimos el comportamiento en la dosis de carga. Por último, la presencia de edema intrarretiniano en la visita 3, tiene un factor predictivo negativo sobre la agudeza visual final (-4,8 letras). El valor de R cuadrado del modelo ha sido de 0,730.

Tabla 14. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual a los 12 meses, ajustada por la agudeza visual basal y a los 3 meses.

VARIABLE	BETA	Beta inferior	Beta superior	P
AV mes 3 (incremento de 1 letra)	0,85	0,724	0,983	<0,001
AV basal (incremento de 1 letra)	0,15	0,012	0,292	0,033
Composición VCP vs resto	-5,4	-10,085	-0,836	0,021
Edema mes 3 vs ausencia	-4,8	-9,09	-0,511	0,028

Valores inicialmente incluidos: edad, presencia de tratamiento previo, composición, agudeza visual basal, grosor basal, presencia inicial de edema, líquido subretiniano, o desprendimiento del EPR, agudeza visual, grosor retiniano y presencia de edema, líquido subretiniano y desprendimiento del EPR en la visita 3.

AV = agudeza visual; VCP = vasculopatía coroidea polipoidea.

4.6. Patrones de respuesta anatómica a ranibizumab.

Se ha observado una respuesta anatómica favorable en 209 casos (76,8%), con ausencia de recidiva en todo el seguimiento en 37 casos (13,6%) y recurrencias con inactividad de la lesión tras cada inyección de ranibizumab en los restantes 172 ojos (63,2%).

La respuesta anatómica se ha considerado desfavorable en 63 casos (23,2%), con persistencia de la actividad tomográfica a pesar de la inyección de ranibizumab. En 30 de ellos (47,6%), la lesión era inicialmente buena respondedora anatómica, empeorando su respuesta a ranibizumab en el curso del seguimiento.

Los casos con buena respuesta anatómica a ranibizumab se han comportado visualmente mejor a lo largo del seguimiento. Los ojos con una buena respuesta anatómica a ranibizumab han mejorado una media de 5,1 letras al final del seguimiento, mientras que los casos con una respuesta anatómica desfavorable han empeorado una media de 3,6 letras.

Tabla 15. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en cada visita según el patrón de respuesta anatómica: favorable o desfavorable.

	Favorable	Desfavorable	<i>P</i>
MAVC 0	52,7 (12,2)	55,8 (10,8)	
MAVC 1M	58,2 (12,7)	59,6 (13,4)	0,203
MAVC 2M	59,8 (13,5)	60,7 (13,2)	0,164
MAVC 3M	60,8 (13,6)	61,0 (13,6)	0,037*
MAVC 4M	60,4 (13,8)	59,8 (13,9)	0,008*
MAVC 5M	59,6 (13,9)	58,7 (14,2)	0,001*
MAVC 6M	59,4 (13,9)	57,9 (14,4)	<0,001*
MAVC 7M	59,5 (14,1)	57,5 (14,7)	0,001*
MAVC 8M	59,2 (14,2)	57,0 (15,2)	<0,001*
MAVC 9M	58,8 (14,4)	56,3 (15,4)	<0,001*
MAVC10M	58,3 (14,3)	55,4 (16,1)	<0,001*
MAVC11M	58,1 (14,9)	54,3 (16,8)	<0,001*
MAVC12M	57,8 (15,1)	53,2 (17,4)	<0,001*

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística frente a la visita basal según el patrón de respuesta.

MAVC = mejor agudeza visual corregida en letras.

La diferencia al final del seguimiento (figura 35) entre los casos con una buena respuesta anatómica y aquellos con una respuesta desfavorable ha sido de 8,7 letras (DE 3,1 letras), con carácter estadísticamente significativo ($p<0,001$).

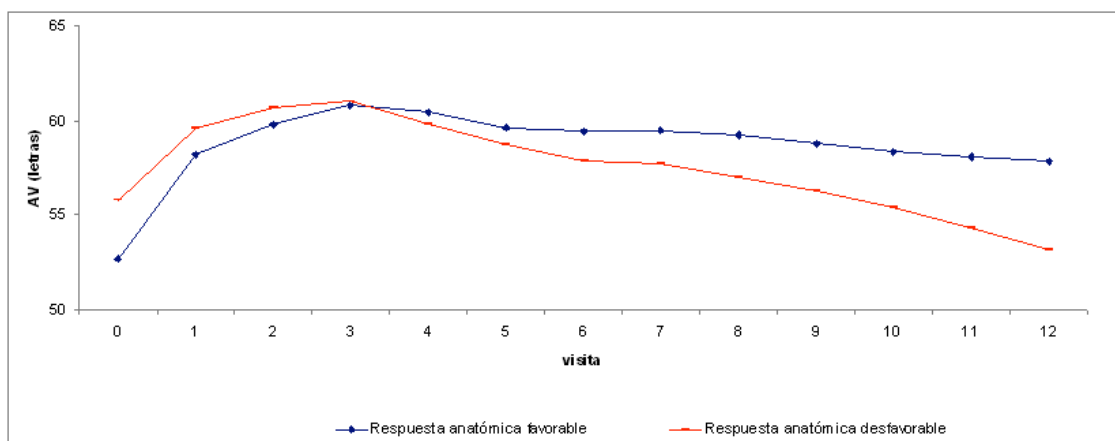


Figura 35. Evolución de la agudeza visual según la respuesta anatómica.

Durante la fase de carga, los dos grupos han mejorado su agudeza visual media. Tras la dosis de carga, sin embargo, el descenso en la agudeza visual ha sido mucho más marcado en los casos con respuesta anatómica desfavorable (7,8 vs 3 letras de media).

Dentro del patrón de respuesta anatómica favorable, hemos analizado el cambio en la agudeza visual entre los casos que no han experimentado ninguna recidiva y aquellos que han presentado recurrencias, con buena respuesta anatómica a cada inyección de ranibizumab.

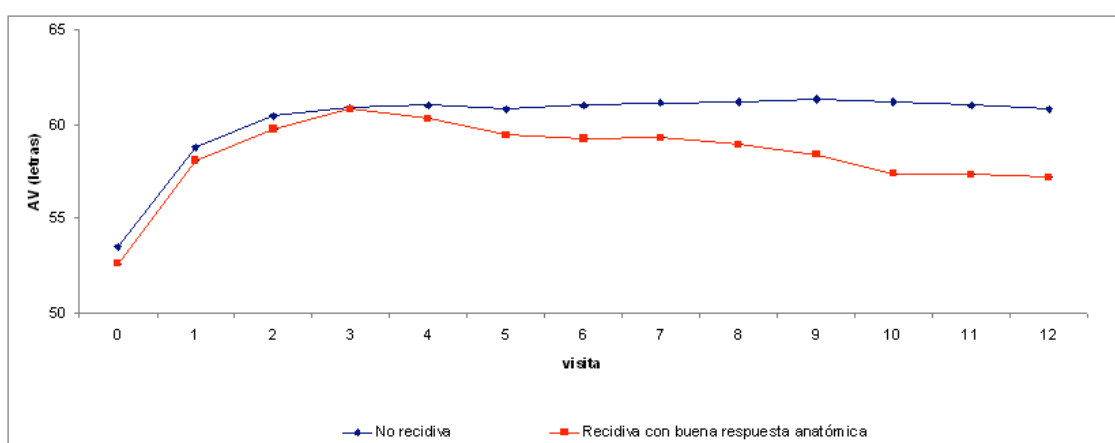


Figura 36. Evolución de la agudeza visual entre casos sin recidiva y casos con recidiva y buena respuesta anatómica a ranibizumab.

Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,993$) en el cambio en la agudeza visual entre las visitas inicial y final,

hemos observado que las lesiones que no experimentan recurrencias a lo largo del seguimiento, son las únicas que mantienen la agudeza visual estable entre las visitas 3 y 12, mientras que aquellas que presentan recidivas con buena respuesta anatómica, pierden en esta fase parte de la agudeza visual ganada tras la dosis de carga (figura 36).

El porcentaje de pacientes que ganan agudeza visual es significativamente ($p=0,001$) mayor en el patrón de respuesta anatómica favorable respecto al desfavorable, en el que es significativamente mayor el porcentaje de casos que pierden agudeza visual ($p=0,001$).

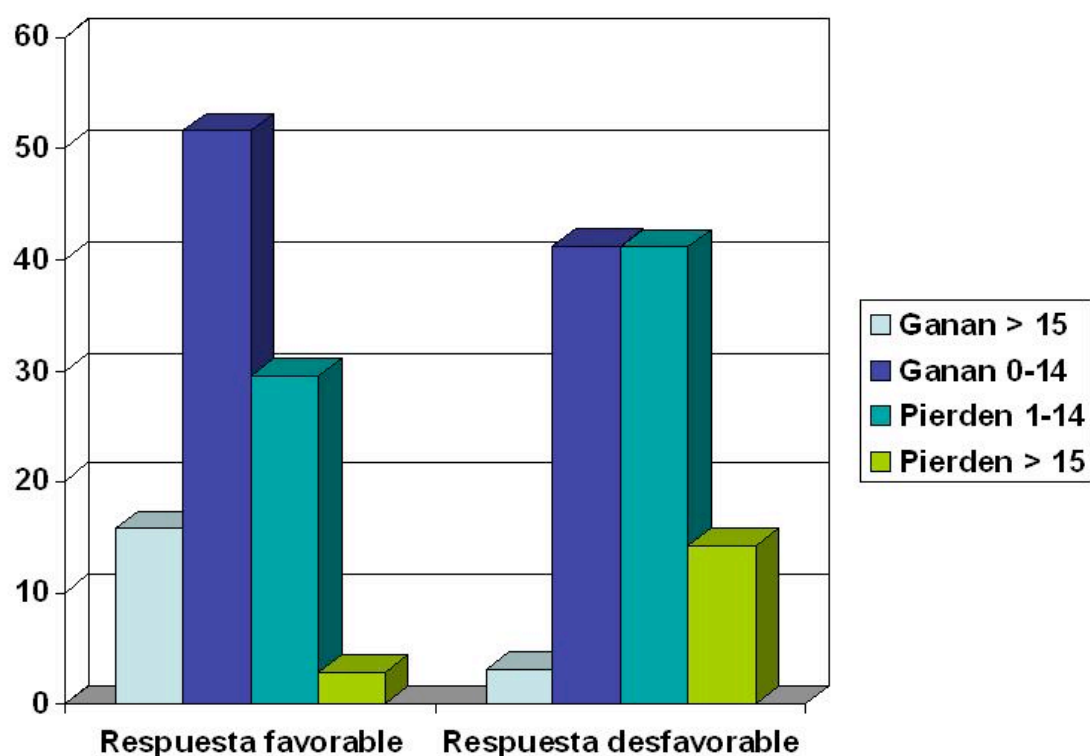


Figura 37. Distribución de los porcentajes de casos que ganan más de 15 letras, ganan entre 0 y 14 letras, pierden entre 1 y 14 letras y pierden más de 15 letras según la respuesta anatómica.

El grosor macular, medido por OCT, se ha reducido de una forma significativamente mayor entre los pacientes con buena respuesta anatómica respecto a aquellos considerados con una respuesta anatómica desfavorable (tabla 16).

Tabla 16. Evolución del grosor retiniano en función del patrón de respuesta anatómica.

	Favorable N 209	Desfavorable N 63	<i>P</i>
Grosor 0	337,5 (87,4)	338,6 (89,9)	
Grosor 1M	231,8 (49,8)	261,9 (68,4)	0,014*
Grosor 2M	210,9 (36,4)	240,1 (70,5)	0,021*
Grosor 3M	203,3 (32,4)	239,8 (67,6)	0,006*
Grosor 4M	221,6 (50,3)	263,2 (71,2)	0,010*
Grosor 5M	225,7 (51,6)	266,7 (72,5)	<0,001*
Grosor 6M	224,5 (50,8)	269,4 (73,6)	<0,001*
Grosor 7M	229,1 (53,4)	271,5 (70,6)	<0,001*
Grosor 8M	225,5 (51,7)	272,9 (74,1)	<0,001*
Grosor 9M	228,4 (47,8)	275,7 (76,1)	<0,001*
Grosor 10M	229,3 (49,1)	277,9 (74,9)	<0,001*
Grosor 11M	227,4 (47,5)	282,1 (80,5)	<0,001*
Grosor 12M	227,8 (49,5)	284,5 (80,2)	<0,001*

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística frente a la visita basal según el patrón de respuesta.

Partiendo de un grosor retiniano basal similar, los casos con respuesta anatómica favorable han reducido su grosor macular el doble (110 micras) que los casos con respuesta desfavorable (54 micras).

Tras la fase de carga, los dos patrones han reducido su grosor retiniano, aunque de magnitud significativamente mayor entre los casos con respuesta anatómica favorable: 134,2 por 99,8 micras de reducción.

En la fase de mantenimiento, mientras que el grosor retiniano entre los casos con buena respuesta anatómica se ha mantenido estable tras un aumento entre las visitas 3 y 5, de alrededor de 25 micras, en los casos con mala respuesta anatómica, el incremento en el grosor ha sido constante hasta la visita final, con un valor de 44,7 micras.

En la siguiente figura, se puede observar el comportamiento del grosor retiniano entre los dos patrones de respuesta al tratamiento. El grosor del patrón de respuesta anatómica al final del estudio es de 55,6 (DE 11,2) letras menos que el patrón de respuesta anatómica desfavorable ($p<0,001$).

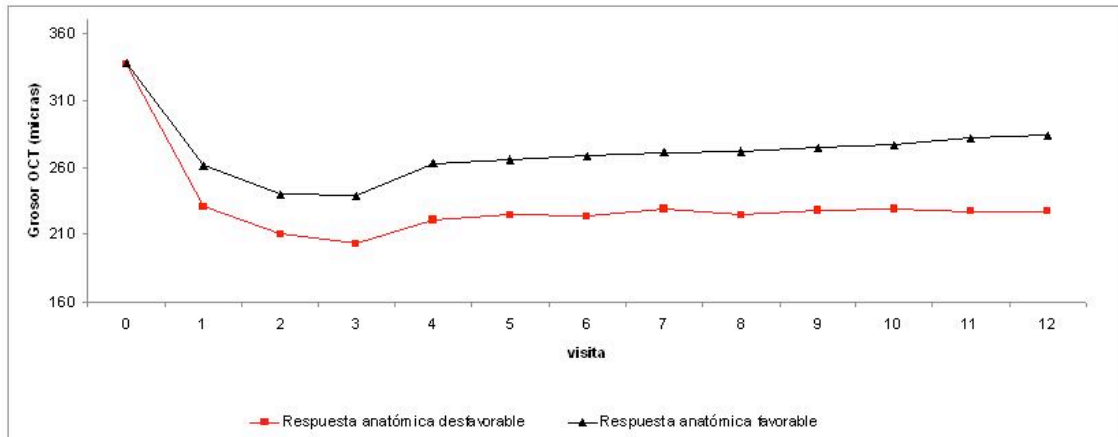


Figura 38. Evolución del grosor retiniano según la respuesta anatómica.

La media de inyecciones en los pacientes que han mostrado una respuesta anatómica favorable ha sido de 5,1 (DE 1,25) inyecciones de ranibizumab. Entre los pacientes con respuesta anatómica desfavorable, la media de inyecciones ha sido de 7,9 (DE 1,45). Los pacientes con respuesta anatómica desfavorable a ranibizumab han recibido una media de 2,8 inyecciones más que los pacientes con buena respuesta anatómica ($p<0,001$).

No se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de inyecciones de ranibizumab y el cambio en la agudeza visual entre las visitas 0 y 12, ni en el patrón de buena respuesta anatómica (Spearman, r 0,012, $p=0,879$), ni en el patrón de respuesta anatómica desfavorable (Sperman, r -0,133, $p=0,379$).

El número de meses libre de reinyecciones ha sido claramente inferior entre los casos con respuesta anatómica desfavorable (1,12 meses, DE 0,9) que entre los casos con respuesta anatómica favorable (4,1 meses, DE 2,1) los respondedores con recurrencia (2,92, DE 1,95 meses). La diferencia de meses hasta el primer retratamiento entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Hemos analizado la relevancia, dentro del grupo de casos con buena respuesta anatómica, de la precocidad en la recidiva analizando el cambio en la agudeza visual final con el número de meses sin inyección, no encontrando una correlación estadísticamente significativa entre ambos parámetros (Pearson, r 0,010, $p=0,901$).

La distribución de las principales características basales se recoge en las siguientes tablas, así como el valor de p del test de chi-cuadrado entre los casos de respuesta anatómica favorable y desfavorable.

Tabla 17. Análisis univariable de las características basales cualitativas según el patrón de respuesta anatómica.

Variable	Favorable N 209	Desfavorable N 63	P
Tratamiento previo	93 (44,9%)	28 (40,5%)	0.994
Composición			<0,001*
PC	57 (27,2%)	5 (7,2%)	
MC	36 (17,2%)	10 (14,4%)	
Oculta	63 (30,1%)	35 (50,7%)	
RAP	47 (22,4%)	6 (8,6%)	
VCP	6 (2,8%)	7 (10,1%)	
Localización no subfoveal	25 (11,9%)	4 (5,7%)	0,263
Edema basal	186 (88,9%)	45 (65,2%)	0,001*
LSR basal	82 (39,2%)	40 (57,9%)	0,001*
DEP basal	86 (41,1%)	43 (62,3%)	<0,001*

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística de cada variable entre los patrones de respuesta anatómica 1 y 2 versus 3 y 4.

PC = predominantemente clásica; MC = mínimamente clásica, RAP = proliferación angiomasosa retiniana; VCP = vasculopatía coroidea polipoidea; LSR = líquido subretiniano; DEP = desprendimiento del EPR.

Tabla 18. Análisis univariable de las características basales cuantitativas según el patrón de respuesta anatómica.

Variable	Favorable N 209	Desfavorable N63	<i>P</i>
Edad	74,7 (7,4)	77,9 (7,8)	0.001*
Tamaño basal	1,99 (0,8)	2,13 (0,7)	0.313
AV basal	52,8 (12,3)	55,8 (12,1)	0.093
Grosor basal	337,5 (86,1)	338,6 (89,4)	0.928

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística de cada variable entre los patrones de respuesta anatómica.

AD = Áreas de Disco.

La composición angiográfica influye significativamente en la distribución de las lesiones entre los dos patrones descritos. La NVC predominantemente clásica y el RAP tienen una frecuencia mucho más elevada entre los casos con respuesta anatómica favorable, respecto a la NVC mínimamente clásica, la NVC oculta y, sobre todo, la VCP.

El edema intrarretiniano es más frecuente entre los casos con respuesta favorable, mientras que el LSR y el DEP basal lo son entre los que han tenido respuesta desfavorable.

La edad media de los casos con respuesta anatómica favorable es inferior a la de los casos con respuesta desfavorable.

Aunque el tamaño basal de la lesión es mayor entre las lesiones que peor han respondido anatómicamente, no se ha demostrado significación estadística.

Se ha realizado un modelo de regresión logística para evaluar el riesgo de aquellos factores que en el análisis univariable han mostrado diferencias significativas entre la respuesta favorable al tratamiento y la desfavorable: composición angiográfica, edema intrarretiniano basal, líquido subretiniano basal o desprendimiento del EPR basal y edad. Se ha añadido la AV basal que

ha mostrado una diferencia llamativa aunque no estadísticamente significativa entre los patrones de respuesta al tratamiento.

En la composición angiográfica se ha considerado a la NVC oculta como referencia para el resto de tipos angiográficos de composición, dado que es el subtipo más frecuente.

En la siguiente tabla se recoge la odds ratio y el intervalo de confianza al 95% para las variables con influencia estadísticamente significativa.

Tabla 19. Modelo de regresión logística para predecir un patrón de respuesta anatómica favorable a los 12 meses de seguimiento.

VARIABLE	OR	OR inferior	OR superior	P
Edad (incremento de 1 año)	1,057	1,007	1,109	0,024
NVC Predominantemente Clásica vs NVC oculta	6,041	2,143	17,028	0,001
RAP vs NVC oculta	3,148	1,173	8,445	0,023
Presencia de LSR basal vs ausencia	0,533	0,282	0,668	0,043

Valores inicialmente incluidos: edad, composición angiográfica: NVC oculta (referencia), predominantemente clásica, mínimamente clásica, RAP, vasculopatía coroidea polipoidea, presencia de edema intrarretiniano, líquido subretiniano o desprendimiento del EPR basales y agudeza visual basal
OR = odds ratio; NVC = Neovascularización Coroidea; RAP = Proliferación Angiomatosa Retiniana; LSR = Líquido Subretiniano.

La composición de NVC predominantemente clásica y el RAP se asocian significativamente a una mayor probabilidad de tener una respuesta anatómica favorable, mientras que la existencia de líquido subretiniano en el OCT inicial y el incremento de edad se asocia a una respuesta anatómica desfavorable.

4.7. Ranibizumab en RAP, VCP y NVC no subfoveal.

4.7.1. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)

Se han incluido 53 casos de RAP de 49 pacientes (37 mujeres y 12 hombres). Las principales características basales se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 20. Características basales de los casos con RAP

Característica basal	Número (%)
Género femenino	37 (75,5)
Edad media (años)	81,91 (DE 4,3)
Tratamiento previo	
Ninguno	31 (58,5)
Terapia Fotodinámica	16 (31,2)
Triamcinolona intravítreo	2 (3,8)
Pegaptanib sódico intravítreo	15 (29,3)
Estadio RAP	
Subretiniano sin DEP (IIA)	21 (39,6)
Subretiniano con DEP (IIB)	18 (34,0)
Neovascularización Coroidea (III)	14 (26,4)
Edema intrarretiniano basal	51 (96,2)
Líquido subretiniano basal	22 (41,5)
Desprendimiento EPR basal	22 (41,5)
Agudeza visual basal (letras)	52,91 (DE 12,7)
Grosor retiniano basal (μ)	353,75 (DE 93,06)

Datos expresados en número de casos (porcentaje) para variables cualitativas y media (desviación estándar) para variables cuantitativas.

RAP = Proliferación Angiomatosa Retiniana; DEP = Desprendimiento del EPR; EPR = Epitelio Pigmentario de la Retina.

La agudeza visual ha mejorado al final del seguimiento una media de 2,71 letras ($p=0,035$). El mejor resultado visual se ha producido en la visita 3,

con un aumento medio de 6,39 letras ($p<0,001$). Tras la primera inyección, la agudeza visual media aumenta una media de 4,83 letras ($p<0,001$).

Entre las visitas 3 y 12, la agudeza visual ha descendido una media de 3,68 letras. En la siguiente figura, se puede apreciar la evolución de la agudeza visual.

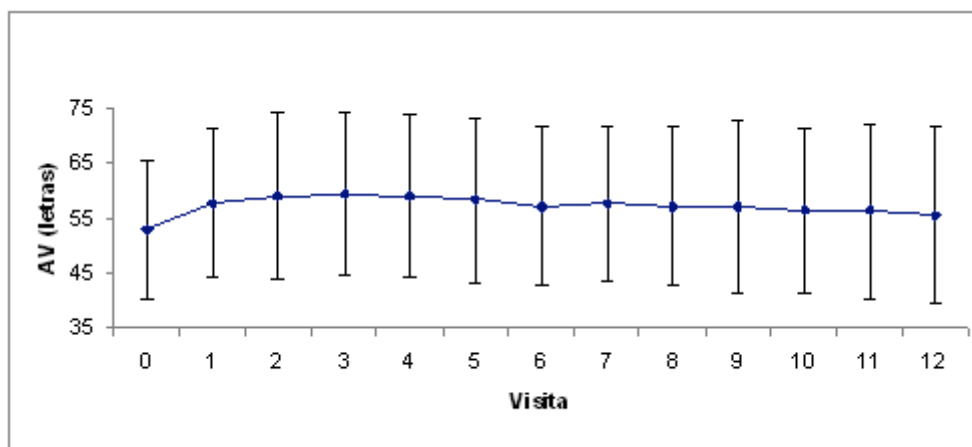


Figura 39. Evolución de la agudeza visual en RAP ($p<0,05$ en todas las visitas respecto a la basal).

Un caso (1,8%) de RAP ha perdido más de 15 letras al final del seguimiento; 19 casos (35,8%) han perdido entre 1 y 14 letras; 29 casos (54,7%) han ganado entre 0 y 14 letras y, finalmente, 4 casos (7,5%) han ganado más de 15 letras.

El grosor retiniano se ha reducido, significativamente ($p<0,001$) en todas las visitas respecto a la basal, pasando de un valor inicial medio de 353,75 (DE 93,06) micras a uno final de 225,02 (DE 52,8) micras.

El mayor descenso se ha producido en la visita 3, con un grosor medio de 199,04 (DE 34,9) micras. Tras la primera inyección, el grosor retiniano media ha disminuido a 218,49 micras.

Entre las visitas 3 y 12 se ha observado un ligero aumento del grosor retiniano, de casi 26 micras. En la siguiente figura, se puede apreciar la evolución del grosor retiniano.

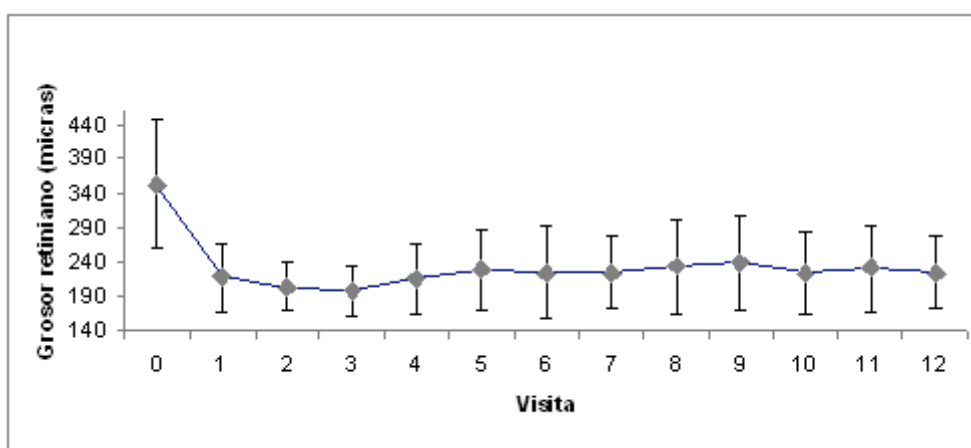


Figura 40. Evolución del grosor retiniano en RAP ($p < 0,001$ en todas las visitas respecto a la basal).

El número medio de inyecciones de ranibizumab ha sido de 5,57 (DE 1,53). La media de visitas hasta la primera reinyección ha sido de 3,62 (DE 2,7) meses.

Se ha estudiado la influencia del estadio de RAP en los resultados visuales y anatómicos. Las principales características basales son las siguientes:

Tabla 21. Características basales de los casos de RAP en función del estadio.

	RAP IIA (n 21)	RAP IIB (n 18)	RAP III (n 14)	<i>P</i>
Edad (años)	82,48 (4,8)	81,56 (4,4)	81,50 (3,4)	0,745
AV basal (letras)	58,57 (13,7)	53,89 (9,8)	43,14 (8,5)	0,001*
Grosor basal (micras)	343,24 (74,3)	361,0 (120,4)	360,21 (83,1)	0,807
Tratamiento previo	4 (19%)	8 (44,4%)	10 (71,4%)	0,008*

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística entre los estadios de RAP.

Se aprecia, a nivel basal, una diferencia significativa en la agudeza visual entre los estadios IIA y III ($p=0,001$) y IIB y III ($p=0,030$) y en el porcentaje de lesiones ya tratadas previamente entre los estadios IIA y III ($p=0,001$). En resumen, los RAP en estadio III parten de agudezas visuales más bajas y han sido más frecuentemente tratados previamente.

El estadio IIA han mejorado su agudeza visual una media de 7,38 (DE 7,1) letras; el estadio IIB se ha mantenido estable con una ganancia de 0,83 (DE 7,8) letras. El estadio III ha perdido una media de 2,07 (DE 10,1) letras. En la siguiente tabla se recoge la agudeza visual en cada visita así como el valor de p .

Tabla 22. Evolución de la agudeza visual en función del estadio de RAP.

	RAP IIA (n 21)	RAP IIB (n 18)	RAP III (n 14)	P
MAVC 0	58,5 (13,7)	53,8 (9,8)	43,1 (8,5)	
MAVC 1M	64,8 (13,1)	58,9 (9,7)	45,5 (9,9)	0,094
MAVC 2M	67,1 (12,5)	59,8 (11,6)	46,1 (14,1)	0,068
MAVC 3M	66,8 (13,8)	61,1 (9,9)	45,6 (11,6)	0,046*
MAVC 4M	66,1 (12,8)	60,6 (10,7)	46,2 (13,8)	0,241
MAVC 5M	65,9 (13,5)	59,6 (11,4)	44,7 (12,1)	0,07
MAVC 6M	65,6 (12,8)	57,3 (12,6)	44,5 (9,4)	0,056
MAVC 7M	66,3 (13,2)	58,4 (9,6)	43,9 (8,3)	0,034*
MAVC 8M	64,6 (13,3)	58,1 (11,6)	44,3 (10,6)	0,186
MAVC 9M	66,5 (13,9)	57,1 (13,4)	43,1 (10,1)	0,016*
MAVC10M	65,3 (12,3)	56,1 (13,1)	43,0 (10,8)	0,051
MAVC11M	66,2 (13,1)	56,2 (13,8)	41,6 (10,2)	0,026*
MAVC12M	66,1 (13,1)	54,7 (14,3)	41,1 (16,1)	0,004*

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística de la agudeza visual frente a la visita basal según el estadio de RAP.

MAVC = mejor agudeza visual corregida en letras.

Se ha apreciado una diferencia significativa en el cambio en la agudeza visual entre las visitas inicial y final entre los estadios IIA y III ($p<0,001$) y IIB y III ($p=0,004$). La diferencia entre los patrones IIA y IIB no ha alcanzado la significación estadística ($p=0,126$). En la siguiente figura, se puede apreciar la evolución de la agudeza visual entre los tres estadios.

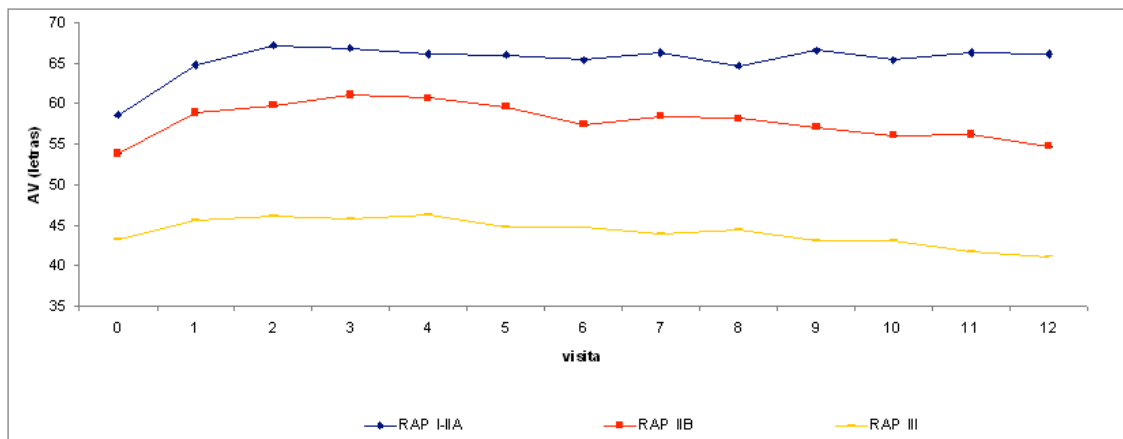


Figura 41. Evolución de la agudeza visual en función del estadio de RAP.

A los 12 meses de seguimiento, la agudeza visual entre los estadios IIA y IIB es de 11,38 letras y entre los estadios IIA y III de 25,03 letras. Inicialmente, dichas diferencias eran de 4,68 y 15,43 letras respectivamente.

Se ha realizado un modelo de análisis de la varianza para determinar la influencia del estadio de RAP en la agudeza visual en la visita 12, ajustando la misma por la agudeza visual basal y la existencia de tratamientos previos.

El estadio de RAP influye significativamente en la agudeza visual en la visita 12: el estadio IIB presenta un coeficiente beta de -6,012 letras ($p=0,025$), y el estadio III, un coeficiente beta de -9,762 letras ($p=0,003$) respecto al estadio IIA.

Existe una marcada diferencia ($p=0,057$) en el porcentaje de casos ganadores y perdedores entre las visitas inicial y final según el estadio de RAP (figura 45).

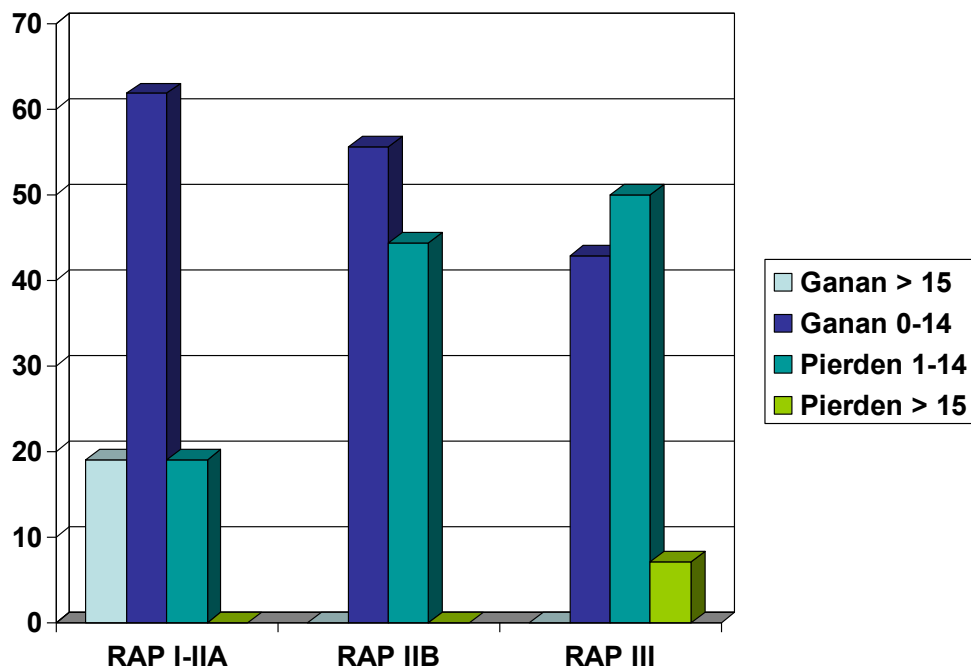


Figura 42. Porcentaje de pacientes con ganancia y pérdida de agudeza visual entre las visitas 0 y 12 en función del estadio de RAP.

Los tres estadios de RAP reducen el grosor retiniano una media de 141,91, 125,22 y 114,78 micras respectivamente (tabla 23).

Tabla 23. Evolución del grosor retiniano medio en función del estadio de RAP

	RAP IIA (n 21)	RAP IIB (n 18)	RAP III (n 14)	P
Grosor 0	343,2 (74,2)	361,1 (120,4)	360,2 (83,0)	
Grosor 1M	212,1 (44,6)	215,5 (47,5)	231,8 (58,2)	0,779
Grosor 2M	197,8 (29,8)	204,8 (37,1)	215,8 (37,8)	0,902
Grosor 3M	190,2 (24,1)	198,5 (38,1)	212,8 (41,8)	0,876
Grosor 4M	198,5 (29,8)	226,4 (68,2)	234,1 (43,6)	0,846
Grosor 5M	207,0 (41,6)	230,2 (59,9)	261,6 (68,4)	0,468
Grosor 6M	211,0 (45,1)	241,4 (87,7)	226,8 (64,1)	0,914
Grosor 7M	206,7 (36,6)	232,8 (59,8)	244,6 (56,4)	0,814
Grosor 8M	217,4 (58,1)	231,3 (68,7)	264,5 (74,7)	0,620
Grosor 9M	206,6 (31,7)	252,0 (83,1)	274,4 (73,1)	0,389

Grosor10M	205,1 (38,8)	227,3 (73,4)	249,2 (60,1)	0,683
Grosor11M	213,1 (51,1)	232,5 (65,3)	255,8 (70,8)	0,707
Grosor12M	201,3 (32,2)	236,7 (56,0)	245,4 (52,8)	0,684

Datos expresados en media (desviación estándar).

* significación estadística del grosor retiniano frente a la visita basal según el estadio de RAP.

La diferencia global de grosor retiniano entre los distintos estadios de RAP no es estadísticamente significativa. En la siguiente figura, se puede apreciar el descenso obtenido en el grosor retiniano en los tres estadios. La diferencia entre los estadios IIA y IIB ha sido de 21,57 micras ($p=0,251$), entre los estadios IIB y III de 14,36 micras ($p=0,885$) y entre los estadios IIA y III de 44,1 micras ($p=0,026$).

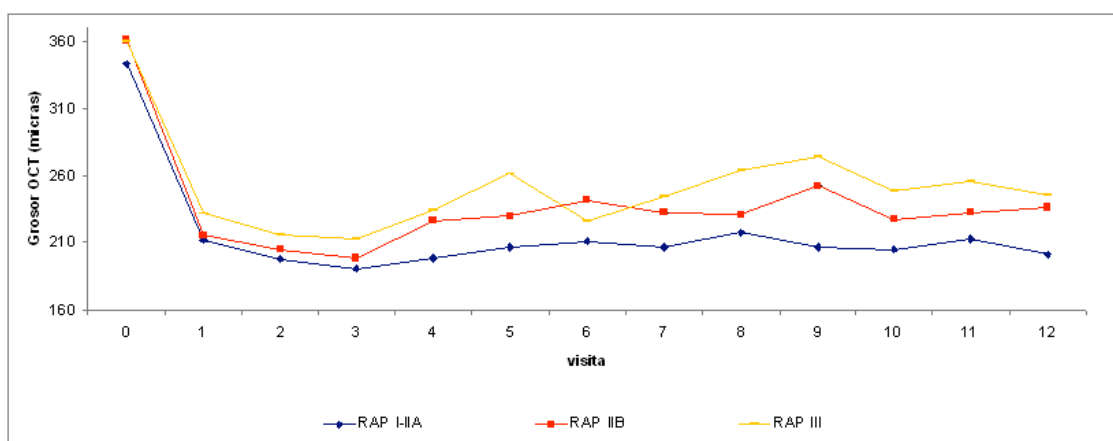


Figura 43. Evolución del grosor retiniano medio en función del estadio de RAP.

La media de inyecciones de ranibizumab ha sido de 4,1 (DE 1,3), 5,89 (DE 1,5) y 6,29 (DE 1,3) inyecciones en los estadios IIA, IIB y III respectivamente. La diferencia entre los estadios IIA y III ha sido estadísticamente significativa ($p=0,013$).

El numero medio de visitas hasta el primer retratamiento ha sido de 4,67 (DE 3,3), 3,17 (DE 2,1) y 2,64 (DE 2,1) meses en los estadios IIA, IIB y III respectivamente. La diferencia entre estadios no ha alcanzado la significación estadística ($p=0,071$).

4.7.2. Vasculopatía Coroidea Polipoidea (VCP)

Se han incluido 13 casos de VCP (nueve mujeres y cuatro hombres). Las principales características basales se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 24. Características basales de los casos con VCP.

Característica basal	Número (%)
Género femenino	9 (69,2)
Edad media (años)	73,8 (DE 9,4)
Tratamiento previo	
Ninguno	8 (61,5)
Terapia Fotodinámica	3 (23,1)
Triamcinolona intravítreo	0 (0)
Pegaptanib sódico intravítreo	4 (31,8)
Edema intrarretiniano basal	6 (46,2)
Líquido subretiniano basal	11 (84,6)
Desprendimiento EPR basal	13 (100)
Agudeza visual basal (letras)	59.6 (DE 11,3)
Grosor retiniano basal (μ)	340.85 (DE 89,1)

Datos expresados en número de casos (porcentaje) para variables cualitativas y media (desviación estándar) para variables cuantitativas.

EPR = Epitelio Pigmentario de la Retina.

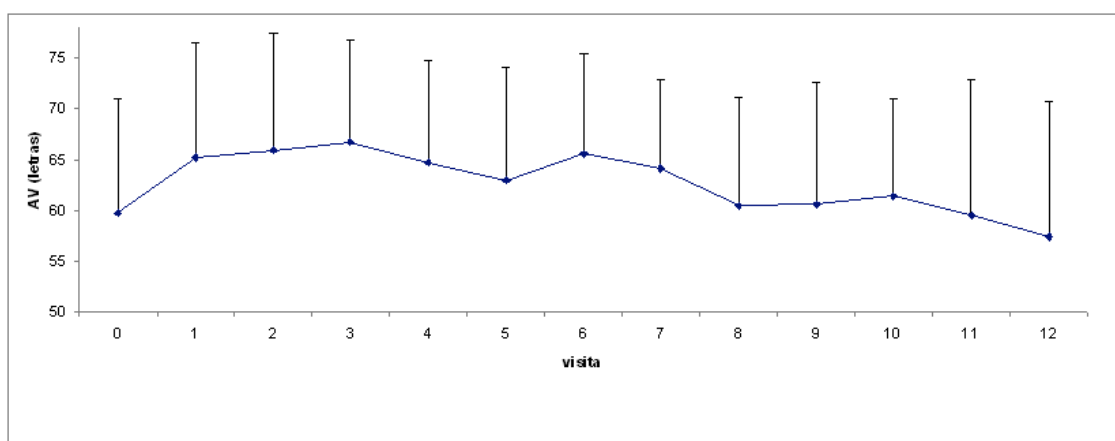


Figura 44. Evolución de la agudeza visual en VCP.

La agudeza visual empeora una media de 2,31 letras entre la visita inicial y final. Tras la dosis de carga, se ha observado una mejoría media de 7 letras. Sin embargo, entre las visitas 3 y 12, la agudeza visual ha descendido 9,31 letras de media. En la siguiente figura, se aprecia la evolución de la agudeza visual.

La mejoría en la agudeza visual es estadísticamente significativa entre las tres primeras visitas y la basal ($p < 0.0001$, 0,006 y 0,003 respectivamente), siendo mayor de 0,05 en el resto de visitas.

El grosor retiniano medio desciende 84,39 micras entre las visitas inicial y final. El mayor descenso se produce en la visita 3, con una reducción respecto al valor basal de 128,3 micras. Entre las visitas 3 y 12, se produce un incremento de 44 micras de grosor. En la siguiente figura se aprecia la evolución del grosor retiniano.

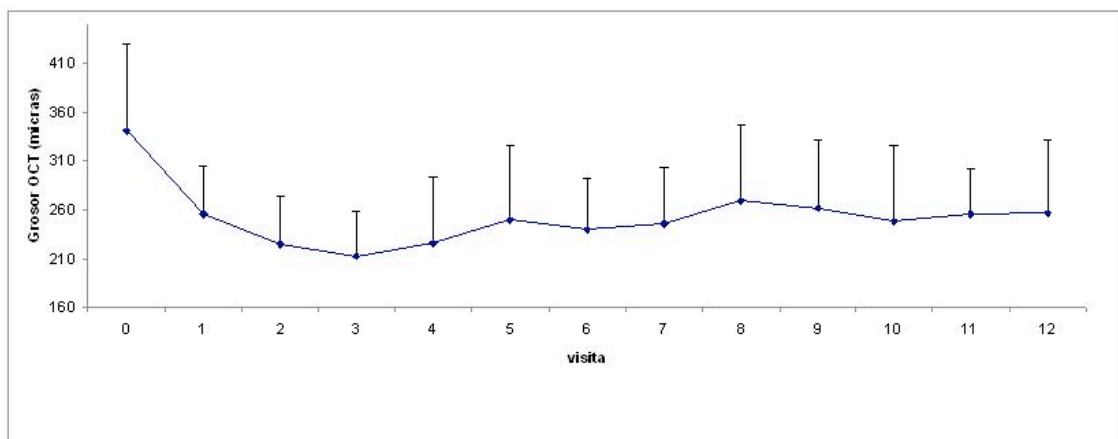


Figura 45. Evolución del grosor retiniano en VCP.

La diferencia respecto al grosor basal ha sido estadísticamente significativa para todas las visitas: $p = 0,003$, 0,001 y 0,038 en visitas 1, 3 y 12 respectivamente.

El número medio de tratamiento ha sido de 6,69 (DE 2.2) inyecciones. La media de visitas sin reinyección ha sido de 2,38 (DE 2,8) meses.

4.7.3 Neovascularización Coroidea (NVC) no subfoveal.

Se han incluido 29 casos de NVC de localización no subfoveal. Sus principales características basales se recogen en la siguiente tabla, comparadas con los casos de NVC no subfoveal.

Tabla 25. Características basales de la NVC no subfoveal y subfoveal.

Característica basal	No subfoveal N 29	Subfoveal N 177	<i>P</i>
Género femenino (%)	16 (55,1)	90 (50,8)	0,798
Edad media (años)	74,9 (DE 8,7)	77,4 (DE 6,8)	0,145
Tratamiento previo			0,012*
Ninguno	22 (75,9)	90 (50,8)	
Terapia Fotodinámica	4 (13,8)	56 (31,6)	
Triamcinolona iv	0 (0)	8 (4,5)	
Pegaptanib sódico iv	5 (17,2)	75 (42,3)	
Composición			<0,001*
Pred. Clásica	22 (75,9)	40 (22,5)	
Mínimamente clásica	2 (6,9)	44 (24,8)	
Oculta	5 (17,2)	93 (52,5)	
Edema intrarretiniano basal	27 (93,1)	147 (83,1)	0,166
Líquido subretiniano basal	8 (27,6)	81 (45,7)	0,067
Desprendimiento EPR basal	4 (13,8)	81 (45,7)	<0,001*
Agudeza visual basal (letras)	60,7 (DE 11,3)	52,1 (11,6)	<0,001*
Grosor retiniano basal (μ)	305,8 (DE 64,1)	338 (DE 89,7)	0,041*

Datos expresados en número de casos (porcentaje) para variables cualitativas y media (desviación estándar) para variables cuantitativas.

La agudeza visual en la NVC no subfoveal ha aumentado una media de 6,93 (DE 15,2) letras entre las visitas inicial y final del estudio ($p=0,021$)

La mejor agudeza visual media se ha registrado en el mes 3, con un incremento de 12,15 letras (DE 9,1) ($p<0,001$). Entre las visitas 3 y 12, se pierden una media de 5,2 letras (DE 11,3).

La NVC subfoveal ha aumentado una media de 3,27 (DE 10,1) letras al final del estudio. La diferencia en el cambio en la agudeza visual entre la NVC no subfoveal y subfoveal ha sido estadísticamente significativa ($p<0,05$) en todas las visitas excepto en la 12 ($p=0,095$).

El comportamiento de la NVC subfoveal ha sido similar al de la no subfoveal: mejor agudeza visual en la visita 3, con una mejoría media de 6,9 letras (DE 7,6) inferior a la NVC no subfoveal ($p=0,001$) y ligero empeoramiento entre las visitas 3 y 12, con pérdida de 3,6 letras (DE 7,3), similar a la NVC no subfoveal ($p=0,311$).

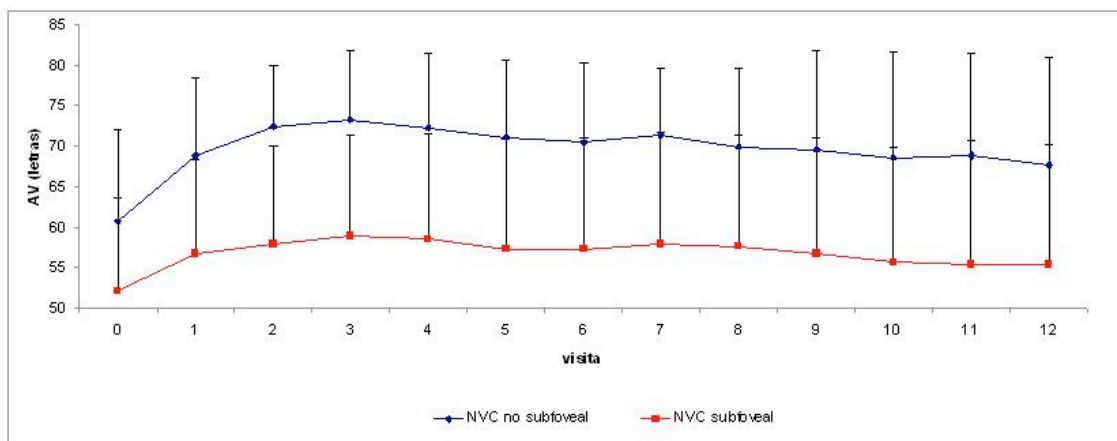


Figura 46. Evolución de la agudeza visual en NVC de localización no subfoveal y subfoveal.

El grosor retiniano se reduce una media de 60 micras entre las visitas inicial y final ($p<0,001$). El menor grosor retiniano se aprecia en la visita 3, con una reducción del grosor, respecto al basal, de 93,9 micras ($p<0,001$). Entre las visitas 3 y 12, se incrementa en algo más de 30 micras el grosor retiniano medio.

En la siguiente figura se aprecia la evolución del grosor en NVC no subfoveal y subfoveal ($p>0,005$ en todas las visitas).

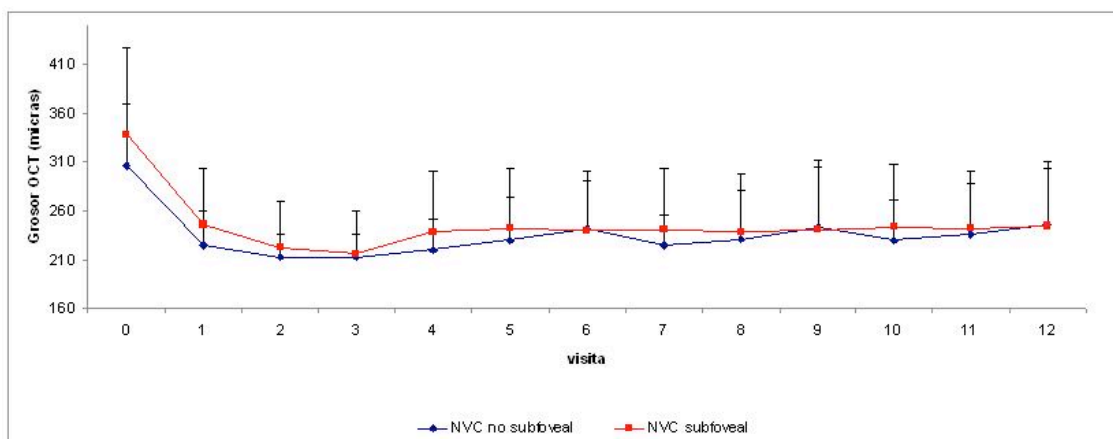


Figura 47. Evolución del grosor retiniano central en NVC no subfoveal y subfoveal a lo largo del seguimiento.

El número medio de tratamientos ha sido significativamente mayor en la NVC subfoveal: 5,14 (DE 1,6) inyecciones de ranibizumab en la NVC no subfoveal por 5,9 (DE 1,8) inyecciones en la NVC subfoveal ($p=0,039$).

La media de visitas hasta la primera reinyección de ranibizumab ha sido significativamente mayor en la NVC no subfoveal: 5,1 (DE 3,3) meses en la NVC no subfoveal por 3,1 (DE 3,1) meses en la NVC subfoveal ($p=0,003$).

La localización no subfoveal se asocia significativamente ($p<0,001$) a una mayor agudeza visual a los 12 meses: 67,7 (DE 13,3) letras en la NVC no subfoveal por 55,3 (DE 14,9) letras en la NVC subfoveal.

Se ha realizado un modelo de regresión lineal para evaluar si la localización tiene un carácter predictivo significativo en la agudeza visual a los 12 meses.

En este modelo, se han incluido junto a la localización: la edad, existencia de tratamiento previo, composición (NVC predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta), tamaño, agudeza visual y grosor tomográfico iniciales y existencia en el OCT basal de edema intrarretiniano, líquido subretiniano y desprendimiento del EPR.

Aumentan significativamente la agudeza visual a los 12 meses la composición predominantemente clásica, el menor grosor inicial en el OCT y la agudeza visual basal mayor. Tras ajustar la agudeza visual a los 12 meses con otras variables, no se ha observado que la localización no subfoveal influya

significativamente en la agudeza visual final (beta 0,35 letras respecto a la NVC subfoveal, $p=0,959$). El valor de R cuadrado del modelo ha sido de 0,74.

Tabla 26. Modelo de regresión lineal para predecir la agudeza visual final. Variables que influyen significativamente en la agudeza visual final (n 206 casos).

VARIABLE	BETA	Beta inferior	Beta superior	<i>p</i>
AV basal (incremento de 1 letra)	0,835	0,707	0,964	<0,001
Composición PC (versus MC y oculta)	6,103	2,838	9,368	<0.001
Grosor basal (incremento de 1 micra)	-0,022	-0,04	-0,005	0,011

Valores inicialmente incluidos: edad, presencia de tratamiento previo, composición, localización, tamaño basal, agudeza visual basal, grosor OCT basal, presencia inicial de edema, líquido subretiniano, o desprendimiento del EPR.

PC = predominantemente clásica; MC = mínimamente clásica.

Cuatro casos (13,7%) han experimentado un crecimiento de la NVC que ha afectado al centro de la fóvea. En tres de ellos, se ha producido una pérdida visual de más de 15 letras. En el cuarto, NVC yuxtafoveal, la pérdida visual ha sido de 1 letra. La extensión bajo el área subfoveal se ha diagnosticado en los 4 casos más allá de la visita 6.

4.8. Acontecimientos adversos.

Seis ojos (2,1%) de seis pacientes no han concluido el estudio por la aparición de efectos secundarios severos. En la mitad de ellos, el motivo ha sido un acontecimiento adverso ocular y, en la otra mitad, un acontecimiento adverso extraocular.

Caso 1: una mujer de 71 años con una NVC oculta y AV basal de 46 letras sufrió una panuveítis severa 48 horas tras la administración de la primera dosis de ranibizumab. En el momento del diagnóstico, presentaba ligera hiperemia conjuntival, reacción inflamatoria intensa en segmento anterior y vitritis densa. Se instauró tratamiento esteroide tópico intensivo, mejorando en las siguientes 48-72 horas. A la semana, la agudeza visual era de 49 letras y el aspecto oftalmoscópico y tomográfico era similar a la exploración basal. Se decidió no seguir tratándola con ranibizumab ante el riesgo de empeoramiento con nuevas inyecciones de dicho fármaco.

Caso 2: varón de 78 años, con NVC predominantemente clásica y AV basal de 39 letras. 72 horas tras la primera inyección de ranibizumab, acudió a urgencias con pérdida visual brusca, hiperemia conjuntival intensa y panuveítis severa. Ante la sospecha de posible endoftalmitis, se tomó muestra de cultivo en humor acuoso y vítreo, que resultaron negativos, y se realizó antibioterapia intravítrea, tópica y sistémica. La agudeza visual en el momento del diagnóstico era de cuenta dedos a 2 metros. 3 días después de instaurado el tratamiento, al que se había añadido esteroides, comienza una lenta mejoría de la agudeza visual y una disminución de la inflamación ocular. A las 3 semanas, la agudeza visual era de 22 letras, con ausencia de inflamación. A nivel macular, se aprecia aumento del tejido fibrótico. El paciente rechazó nuevas inyecciones de ranibizumab.

Caso 3: mujer de 76 años con NVC oculta con hemorragia de 30-40% del total de la lesión. Tras la primera inyección de ranibizumab se aprecia escaso efecto terapéutico con incremento del desprendimiento del EPR y más hemorragia. 1 semana después de la segunda, el paciente acude con pérdida brusca de agudeza visual indolora. La agudeza visual pasa de 35 letras tras la primera inyección a cuenta dedos a 1 metro. En la exploración oftalmológica, se aprecia hemovítreo, sin desprendimiento de retina asociado. Tras realizar vitrectomía al paciente, la agudeza visual es de cuenta dedos a 3 metros y en la retinografía se aprecia cicatriz disciforme. No procedieron más inyecciones de ranibizumab.

Caso 4: varón de 86 años con NVC mínimamente clásica, sin antecedentes de interés. Tras haber realizado la dosis de carga, con mejoría visual de 6 letras y cierre tomográfico de la lesión, es diagnosticado unos días

antes de la visita 4, de metástasis cerebrales de adenocarcinoma de pulmón. El paciente decide no seguir sus revisiones oftalmológicas.

Caso 5: mujer de 85 años, diagnosticada de NVC oculta y agudeza visual de 49 letras, realiza una dosis de carga de 3 inyecciones de ranibizumab sin incidencias, tras las cuales la agudeza visual sube a 53 letras, sin actividad en OCT. En las visitas 3 y 4 no se aprecia empeoramiento de la lesión. 15 días antes de la visita 6, la paciente acude a urgencias siendo diagnosticada de Accidente Cerebrovascular (ACV) de tipo hemorrágico. El único antecedente médico conocido es la Hipertensión Arterial (HTA). Se decide suspender el tratamiento con ranibizumab.

Caso 6: varón de 79 años, hipertenso y diabético. Presenta una NVC oculta con agudeza visual de 66 letras. Tras dosis de carga, la agudeza visual es de 69 letras con cierre de la lesión. Experimenta recidiva de la lesión en las visitas 5, 7 y 9 tratadas con buena respuesta anatómica con ranibizumab. 10 días tras la visita 9, es diagnosticado de Accidente Isquémico Transitorio, sin secuelas visibles. Se decide suspender tratamiento con ranibizumab.

Además de estos efectos adversos, es interesante señalar la presencia de cuatro casos con desgarro del EPR tras la inyección de ranibizumab.

Tabla 27. Resumen de casos clínicos de desgarro del EPR.

CASO	Edad	Sexo	Dtco	DEP	AV0	OCT0	Visita	AV12	OCT12	Ttos
1	79	V	RAP	sí	45	299	4	36	177	6
2	78	M	RAP	no	36	320	9	23	222	6
3	85	M	RAP	sí	63	306	2	62	181	4
4	79	M	RAP	sí	60	307	7	36	270	7

Dtco = diagnóstico; DEP = desprendimiento del EPR; AV0 = agudeza visual en visita 0; OCT0 = grosor OCT en visita 0; visita = mes en el que se diagnostica el desgarro del EPR; AV12 = agudeza visual en visita 12; OCT12 = grosor en OCT en visita 12; Ttos = número de tratamientos. V = varón. M = mujer. RAP = proliferación angiomasiosa retiniana.

Los cuatro casos se han producido en paciente con RAP; en tres casos en estadio IIB y en 1 caso (caso 2) en estadio III. 3 de los 4 casos tenían

desprendimiento seroso del EPR. Tan sólo un caso no se asocia a pérdida visual, los otros tres pierden una media de más de 15 letras.

El desgarro producido en el caso 3, que no se asocia a pérdida visual, es extrafoveal; los otros tres casos son yuxta o subfoveales. El momento en el que se ha producido el desgarro ha sido variable aunque en los cuatro casos ha sido un mes después de una inyección de ranibizumab.

La media de tratamientos ha sido de 5,75; siendo menor en el caso 3 (4 inyecciones), respecto a los otros tres (6,3 inyecciones de media).

Diecinueve casos (7%) han desarrollado una atrofia coriorretiniana significativa durante el seguimiento. El cambio medio en la agudeza visual en este grupo ha sido de una pérdida de 5,3 (DE 6,2) letras, pasando de un valor inicial de 50,7 (DE 13,6) letras a uno final de 45,4 (DE 15,2) letras.

El grosor retiniano medio se ha reducido en estos 19 casos desde un valor inicial de 335,2 (81,9) micras a uno final de 227 (DE 57,6) micras. El número medio de inyecciones en los casos que han desarrollado atrofia es de 5,21 inyecciones de ranibizumab.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la DMAE exudativa con ranibizumab, dentro de una estrategia a demanda o PRN (Pro Re Nata), produce una mejoría significativa de la agudeza visual media, a los 12 meses de seguimiento, en una población numerosa de casos (272 ojos).

El incremento, estadísticamente significativo, de 3,4 letras en la MAVC entre las visitas basal y final ($p<0,001$), el elevado porcentaje de casos que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión (94,5%) y el bajo porcentaje de pacientes que empeoran más de 15 letras (5,5%) indican el efecto beneficioso del tratamiento con ranibizumab.

Se ha observado, sin embargo, un comportamiento muy diferente entre la dosis de carga (visitas 0-3) y la fase de seguimiento (visitas 3-12). La agudeza visual mejora una media de 7,4 letras en la visita 3, tras la dosis de carga; sin embargo, desde la visita 3 a la 12, se pierde algo más de la mitad de lo ganado en el periodo inicial, dejando la ganancia visual final en una media de 3,4 letras.

La primera inyección de ranibizumab es la que mayor impacto tiene sobre la agudeza visual con cerca del 70% del efecto del total de la dosis de carga, lo que sugiere que ranibizumab actúa de forma precoz.

Por otra parte, los incrementos de la agudeza visual en la visita 2 respecto a la 1 y en la visita 3 respecto a la 2, son estadísticamente significativos, lo que parece indicar que el empleo de una dosis de carga de tres inyecciones resulta beneficioso para producir un mayor incremento de agudeza visual. En este sentido, Gupta B et al⁸⁰ han observado un porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con dosis de carga de tres inyecciones respecto a los tratados con una sólo inyección basal.

Entre las visitas 3 y 12, se pierde, de forma estadísticamente significativa, una media de 4 letras de agudeza visual. Asimismo, el porcentaje de pacientes que ganan 0 o más letras desciende de un 81,2% en la visita 3 a un 69,1% en la visita 12.

En la siguiente tabla analizamos el cambio en la agudeza visual entre las visitas basal, tras la dosis de carga (visita 3) y final (12 meses) en los principales estudios realizados.

Tabla 28. Cambio medio en la agudeza visual en varios estudios clínicos

ESTUDIO	0-12m (letras)	0-3m (letras)	3-12m (letras)	Nº TTOS (inyecciones)
J. Reche (TESIS)	+ 3,4	+ 7,4	- 4	5,8
MARINA ⁶¹	+ 7,2	+ 5,9	+ 1,3	12
ANCHOR ⁶⁴	+ 11,3	+ 10	+ 1,3	12
PIER ⁶⁵	- 0,2	+ 4,3	- 4,5	8
PrONTO ⁶⁶	+ 9,3	+ 10,8	- 1,5	5,6
SAILOR ⁷⁷	+ 2,3	+ 7	- 4,7	4,6
Rothebuehler ⁷⁸	+ 7,3			5,6
SUSTAIN ⁶⁹	+ 3,6	+ 5,8	-2,2	5,6
Cohen SY ⁷⁹	+ 0,7			3,8

0-12m = cambio medio en la agudeza visual entre las visitas 0 y 12. 0-3m = cambio medio en la agudeza visual entre las visitas 0 y 3. 3-12m = cambio medio en la agudeza visual entre las visitas 3 y 12. Nº TTOS = número medio de inyecciones intravítreas de ranibizumab en los primeros 12 meses.

SAILOR: datos de los pacientes con dosis de 0,5 mg de ranibizumab en la cohorte 1 naïve al tratamiento.

En el mismo sentido, el porcentaje de pacientes que han ganado más de 15 letras se ha situado en el 12,8% en nuestro estudio, claramente inferior a los porcentajes observado con la inyección mensual.

En la siguiente tabla, se pueden comparar dichos porcentajes con los de otros estudios.

Tabla 29. Porcentaje de pacientes que evitan la pérdida de más de 15 letras de visión, ganan más de 15 letras de visión y ganan 0 o más letras de visión.

ESTUDIO	% < 15 let	% > 15 let	% > 0 let	Nº TTOS
J. Reche (TESIS)	94,4 %	12,8 %	69,1 %	5,8
MARINA ⁶¹	94,6 %	33,8 %		12
ANCHOR ⁶⁴	96,4 %	40,3 %		12
PIER ⁶⁵	90,2 %	13,1 %		8
PrONTO ⁶⁶	95 %	35 %		5,6
SAILOR ⁷⁷		19,3 %		4,6
Rothenbuehler ⁷⁸	92%	31 %		5,6
SUSTAIN ⁶⁹	92,5 %	19,3 %	63,7 %	5,6
Cohen SY ⁷⁹	90,3 %	8 %		3,8

< 15 let: porcentaje de pacientes que pierden menos de 15 letras. % > 15 letras: porcentaje de pacientes que pierden más de 15 letras. % > 0 let: porcentaje de pacientes que ganan más de 0 letras. Nº TTOS: número medio de tratamientos.

En resumen, en la mayoría de estudios que emplean una pauta flexible de tratamiento se consigue una estabilización de la agudeza visual y un elevado porcentaje de pacientes que evitan la pérdida visual, por lo que se puede afirmar que las pautas flexibles de tratamiento con ranibizumab son útiles para estabilizar la visión.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la pauta flexible no consigue mantener la mejoría visual obtenida tras la dosis de carga ni alcanzar el porcentaje de casos ganadores de más de 15 letras que se obtienen con la inyección mensual.

A nivel anatómico, el grosor retiniano central, medido por OCT, se ha reducido significativamente a lo largo del estudio en casi 100 micras. Durante la dosis de carga, se ha registrado el mayor descenso con 126 micras de media. Tras la primera inyección se ha producido el 79,3% del descenso total, si bien

las reducciones observadas en las visitas 2 y 3 sobre las inmediatamente anteriores han sido estadísticamente significativas.

La dosis de carga ha conseguido otros efectos anatómicos beneficiosos como son el elevado porcentaje de casos con un grosor retiniano inferior a 235 micras en la visita 3 (78,6%) y que tan sólo en el 1,8% el grosor retiniano en la visita 3 era superior al de la visita basal.

Los principales marcadores tomográficos cualitativos han mejorado de forma significativa, especialmente, el edema intrarretiniano (que ha pasado de 84,9 a 5,9%), seguido del líquido subretiniano (de un 44,9 a 8,1%) y, en menor medida, el desprendimiento del EPR (de un 47,4 a un 24,6%). Ranibizumab ha sido más efectivo en la resolución de los signos de actividad de la lesión más superficiales, en posible relación con la administración intravítrea del fármaco y su mejor disponibilidad en capas más superficiales de la retina.

Tras la dosis de carga, se ha producido un ligero incremento del grosor retiniano de cerca de 30 micras de media. Dicho fenómeno de incremento del grosor retiniano tras la dosis de carga ha sido común en los estudios realizados, como se puede observar en la siguiente tabla.

En este mismo sentido, cerca del 75% de los casos han presentado un grosor retiniano en la visita 12 superior al de la visita 3 y el porcentaje de casos con un grosor retiniano inferior a 235 micras ha caído hasta un 51,47%..

Tabla 30. Cambios en el grosor retiniano medio, medido en OCT.

ESTUDIO	0-12m	0-3m	3-12m	Nº TTOS
J. Reche	- 96,8	-126	+ 29,2	5,8
MARINA ⁶¹	- 123			12
ANCHOR ⁶⁴	---	---	---	---
PIER ⁶⁵	- 74	- 78	+ 4	8
PrONTO ⁶⁶	- 177,8	- 189,7	+ 10,9	5,6
SAILOR ⁷⁷	- 92	- 122	+ 30	4,6
SAILOR ⁷⁷	- 76	- 108	+ 32	4,6
SUSTAIN ⁶⁹	- 91,5	-101,1	+ 9,6	5,6
Rothenbuehler ⁷⁸	-155	---	---	5,6

0-12m = cambio medio en el grosor retiniano entre las visitas 0 y 12. 0-3m = cambio medio en el grosor retiniano entre las visitas 0 y 3. 3-12m = cambio medio en el grosor retiniano entre las visitas 3 y 12. N° TTOS = número medio de inyecciones intravítreas de ranibizumab en los primeros 12 meses.

SAILOR: datos de los pacientes con dosis de 0,5 mg de ranibizumab en la cohorte 1 naive al tratamiento.

Se ha encontrado una correlación inversa estadísticamente significativa entre el comportamiento de la agudeza visual y el del grosor retiniano. En la fase de carga, de forma especialmente intensa tras la primera dosis, se observa un incremento de la agudeza visual y una reducción del grosor retiniano. Tras la dosis de carga, la agudeza visual empeora y el grosor retiniano aumenta.

En el estudio PrONTO⁶⁶ se observó una correlación inversa significativa en la fase de dosis de carga. Entre las visitas 3 y 12 de dicho estudio, el incremento del grosor retiniano fue de 10 micras (comparado con 30 en nuestra serie) y el descenso visual de 1,5 letras (comparado con 4 en nuestro estudio) por lo que, por ser cambios de una magnitud muy inferior, es probable que no se alcanzara una correlación significativa.

La media de tratamientos de nuestra serie ha sido de 5,8; similar a la de otros estudios con pautas parecidas. 37 casos (13,6%) sólo reciben la dosis de carga, sin inyecciones posteriormente. Otro 30% de casos son tratados por debajo de la media (4 o 5 inyecciones). Por otra parte, cerca del 20% de los casos reciben 8 o más inyecciones.

El porcentaje de tratados en cada visita se ha situado en torno al 30%, bastante estable a lo largo del seguimiento, excepto en la visita 3, en la que, tras administrar la dosis de carga, es sensiblemente inferior.

En la mayoría de los casos el retratamiento ha sido motivado por aparición de actividad (en OCT, AFG o retinografía) en lesiones inactivas en la visita previa, seguido de persistencia de actividad tomográfica tras inyección previa.

La mayoría de veces en las que no se ha efectuado retratamiento ha sido por inactividad de la lesión en OCT. La ausencia de retratamiento por aparente falta de respuesta a ranibizumab (descrita como la reducción en el grosor de la retina central inferior al 10% del grosor previo tras tres inyecciones consecutivas), ha sido poco frecuente, situándose entre el 5 y 10% en cada visita.

En cuanto a la fecha del primer retratamiento, el 8,1% lo ha llevado a cabo en la visita 3, por persistencia de actividad tomográfica a pesar de la dosis de carga. Lo más frecuente (50%) es que el primer retratamiento se efectúe entre las visitas 4 y 5, con la primera recidiva de la lesión entre 1 y 2 meses tras la administración de la tercera inyección de la dosis de carga. Por último, más de un 10% de los casos presentan una recidiva tardía más allá de la visita 8, tras 4 o 5 visitas con la lesión sin actividad en OCT.

En resumen, en nuestra serie, hemos observado un incremento de la agudeza visual media y una reducción del grosor retiniano con una media de tratamientos relativamente baja, si bien no se han conseguido mantener los resultados obtenidos tras la dosis de carga.

Todos los estudios que utilizan un régimen flexible de administración de ranibizumab parten de la premisa de que se puede alcanzar, con un número inferior de inyecciones, un resultado anatómico y funcional igual o superior a la administración mensual del fármaco.

Se debe recalcar, sin embargo, que dicha suposición procede de los resultados prometedores obtenidos por el estudio PrONTO⁶⁶: un estudio pequeño, no aleatorizado, realizado en un solo centro y no de un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado entre la pauta mensual y una estrategia Pro Re Nata en la administración de ranibizumab.

Como se puede apreciar en las tablas 28-30, únicamente en los estudios con inyecciones mensuales, MARINA y ANCHOR, la agudeza visual y el grosor retiniano se mantienen entre las visitas 3 y 12. En la mayoría de los estudios que emplean una pauta flexible de retratamiento, no se consigue estabilizar la agudeza visual y el grosor retiniano conseguidos tras la dosis de carga.

El hallazgo de que una pauta de tratamiento flexible no consigue mantener los resultados obtenidos tras la dosis de carga es consistente con los resultados observados en los ensayos clínicos multicéntricos HORIZON y SUSTAIN y en varias series de casos. El estudio HORIZON⁸¹; se ha efectuado con 481 pacientes que habían cumplido dos años en los estudios MARINA, ANCHOR y FOCUS; al entrar en el estudio HORIZON un subgrupo, cambia la pauta de inyección mensual por una pauta variable, con la decisión de retratamiento basada en OCT. En los resultados presentados, los pacientes que han pasado a PRN, tras haber ganado una mediana de diez letras en el primer año de los ensayos pivotaes y haber mantenido dicha mejoría en el segundo año de inyecciones mensuales, tras el primer año de estudio HORIZON pierden una media de cinco letras, y después del segundo año, pierden una media de otras tres letras más, mientras que el subgrupo que sigue tratándose mensualmente, gana una media de dos letras. Es decir, al pasar de un régimen fijo a uno variable, con menor frecuencia de inyecciones, pierden gran parte de lo ganado en el primer año de inyecciones mensuales.

En el estudio SUSTAIN⁶⁹, se incluyen 513 ojos, con una pauta de visitas mensual y retratamiento variable según AV y OCT, con una mejoría en la agudeza visual final de 3,6 letras y un porcentaje de pacientes que pierden menos de quince letras superior al 90%.

Sin embargo, tras la dosis de carga, la mejoría visual es de casi 6 letras, perdiéndose algo más de 2 letras en la fase de seguimiento. De nuevo, los resultados en la visita 3, el comportamiento entre las visitas 3 y 12 y el porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras son inferiores a los estudios MARINA y ANCHOR.

La serie descrita por Cohen⁷⁹ incluye 122 ojos tratados con ranibizumab a 1 año; se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en un único centro en “situación real”; esto es, con algunas limitaciones en el diseño como una dosis de carga variable y la ausencia de revisiones mensuales.

En esta serie, la agudeza visual se consigue estabilizar (cambio medio + 0,7 letras, 90% de pacientes con pérdida inferior a 15 letras) pero no mejorar (8% de pacientes que ganan más de 15 letras).

En la serie publicada por Rothenbuehler SP et al⁷⁸, 138 ojos son tratados con ranibizumab según una pauta flexible de retratamiento, dentro de

un régimen de visitas mensuales. A los 12 meses, de seguimiento, la agudeza visual aumenta una media de 7,3 +/- 14,5 letras, aunque no disponemos de información del comportamiento visual entre los meses 3 y 12.

Se puede objetar que las diferencias encontradas son debidas a que las poblaciones estudiadas, el diseño de los estudios o las características basales son diferentes. Por este motivo, analizamos a continuación algunos de estos aspectos.

La selección de los pacientes en todos los estudios ha sido bastante similar, aunque en algunos puntos existen divergencias.

En todas las series estudiadas, existe un límite inferior de agudeza visual entre 20 (SAILOR⁷⁷, PrONTO⁶⁶) y 24 letras (MARINA⁶¹, ANCHOR⁶⁴, PIER⁶⁵, SUSTAIN⁶⁹, la serie de Rothenbuehler et al⁷⁸ y esta tesis). No se ha estudiado el efecto de ranibizumab en pacientes con agudezas visuales inferiores. Únicamente en la serie retrospectiva de Cohen et al⁷⁹, se ha incluido, al menos, un paciente con 10 letras.

En nuestra serie, no hemos incluido un criterio de agudeza visual máximo para ser incluido en el estudio. En la mayoría de estudios, no se han tratado a pacientes por encima de 20/40 o 71-73 letras. En la serie de Rothenbuehler et al⁷⁸, el límite ha aumentado a 20/32 o 76 letras. El análisis retrospectivo de Cohen⁷⁹ sí incluye a pacientes con AV altas; además realizan un subanálisis comparando la muestra total con el subgrupo de agudeza visual entre 20/40 y 20/320 sin encontrar diferencias significativas en el comportamiento de ambos. Asimismo, el ensayo CATT⁵⁵ establece un límite superior de agudeza visual de 20/25.

Respecto a la composición, salvo los estudios pivotaes MARINA⁶¹ y ANCHOR⁶⁴, el resto de series incluyen NVC predominantemente clásicas, mínimamente clásicas y ocultas. No hay datos sobre la incidencia de RAP y VCP en cualquiera de estos estudios; aunque es probable que haya cierto porcentaje de las mismas diagnosticadas como NVC oculta o mínimamente clásica. Únicamente en el estudio PrONTO, los autores estiman que la incidencia de RAP es alrededor del 25% de la muestra.

En cualquier caso, en ningún estudio o serie clínica, se realiza angiografía con verde de indocianina para realizar un diagnóstico preciso de estas dos entidades, como se realiza en nuestro estudio.

Los estudios MARINA⁶¹, ANCHOR⁶⁴, PIER⁶⁵ y la serie de Rothenbuehler et al⁷⁸ contienen casi exclusivamente pacientes naive al tratamiento. En el estudio SAILOR⁷⁷, la cohorte 1 se estratifica en función de la presencia de tratamientos previos; 719 pacientes de 1209 han recibido tratamiento previo con una distribución similar a nuestra serie: 33% TFD, 30% pegaptanib sódico y 17% triamcinolona intravítrea. En el estudio PrONTO⁶⁶ cerca de un 40% son previamente tratados.

Por último, la mayoría de ensayos clínicos adoptan un límite de 12 áreas de disco como tamaño máximo de la lesión para ser incluido en el estudio. En cuanto al grosor en OCT, tan sólo el estudio PrONTO⁶⁶, establece un grosor mínimo de 300 micras para poder ser incluido en el mismo.

En la siguiente tabla analizamos las características basales de los diferentes estudios realizados con ranibizumab.

Tabla 31. Distribución de las principales características basales entre estudios.

ESTUDIO	EDAD	% MUJER	AV BASAL	TAMAÑO	% OCULT
J. Reche	77	59,6 %	53,5	2,1 AD	36 %
MARINA ⁶¹	77	63,3 %	53,7	4,5 AD	62,1 %
ANCHOR ⁶⁴	76	46,4 %	47,1	1,79 AD	0 %
PIER ⁶⁵	78,8	54,1 %	53,7	4,01 AD	49,2 %
PrONTO ⁶⁶	83,5	65 %	56	3,5 AD	25 %
SAILOR ⁷⁷	78,7	58,1 %	49,6		43,5 %
Rothenbuehler ⁷⁸	76,5	64%	49,7		65%
Cohen SY ⁷⁹	78,3	70 %	56,1		75 %

AV = Agudeza Visual; % OCULT = Porcentaje de Neovascularización Coroidea (NVC) oculta; AD = Áreas de Disco.

En la mayoría de estudios, la edad media está en torno a los 76-78 años. En el estudio PrONTO⁶⁶, la edad media es más alta (83,5 años) probablemente debido a un elevado porcentaje de RAP, lesión que suele aparecer a una edad más avanzada.

En el estudio SUSTAIN⁶⁹, la edad media fue de 75,1 años, mientras que en el CATT⁵⁵ estaba entre 79 y 80 años.

El porcentaje de mujeres es superior al de hombres en todas las series excepto en ANCHOR⁶⁴, sin aparente significación clínica.

La agudeza visual basal oscila entre las 47 y las 56 letras. En el estudio ANCHOR⁶⁴, la agudeza visual es más baja, probablemente debido al curso inicialmente más agresivo de la NVC predominantemente clásica respecto a otras formas de NVC. En el estudio CATT, al aumentar el límite superior de agudeza visual a 20/25, la agudeza visual media basal asciende a 60,2 letras. En esta Tesis, a pesar de no haber considerado un límite superior de agudeza visual basal, ésta ha sido sensiblemente menor (casi ocho letras) a la del estudio CATT. La elevada presencia de lesiones previamente tratadas en esta Tesis, puede justificar este hallazgo.

En el estudio ANCHOR⁶⁴ el tamaño de la lesión es más pequeño, debido probablemente a que las lesiones predominantemente clásicas, por su curso más agresivo, debuten más precozmente. Esta Tesis presenta un tamaño de lesión bastante pequeño en comparación con otras series.

Por último, la composición angiográfica es muy variable. Es interesante señalar, cómo la serie de Rothenbuehler et al⁷⁸ presenta un porcentaje de lesiones predominantemente clásicas muy baja. En el estudio SUSTAIN⁶⁹, la NVC oculta era la más frecuente con el 42,1%, seguida de lesiones predominantemente clásicas y mínimamente clásicas.

En cuanto al diseño del estudio, los ensayos MARINA⁶¹ y ANCHOR⁶⁴ realizan visitas e inyecciones de ranibizumab mensuales.

En el estudio PIER⁶⁵ se realizan tres inyecciones con carácter mensual, seguidas de otras tres inyecciones y visitas de carácter trimestral entre los meses 3 y 12.

En el estudio SAILOR⁷⁷, sólo son obligatorias en la cohorte 1 (agudeza visual determinada por ETDRS) las visitas en los meses 3, 6, 9 y 12. Entre estas visitas, quedaba a criterio del investigador el efectuar visitas adicionales. Éstas se han llevado a cabo en una media de un 40% cada mes, con una tasa de retratamiento entre el 10 y el 20%, cuando en las visitas obligatorias ha sido de un 30 a 40%. Este hecho ha sido probablemente decisivo para explicar el empeoramiento de los resultados visuales y anatómicos entre los meses 3 y 12; ha habido sujetos con empeoramiento entre las visitas 3 y 6 que no han sido detectados, por no haber tenido una visita intermedia, teniendo el estudio un porcentaje significativo de pacientes con un comportamiento similar al estudio PIER⁶⁵.

Respecto al estudio PrONTO⁶⁶, el diseño del estudio ha sido bastante similar al nuestro: tres inyecciones en los tres primeros meses, seguida de visitas mensuales con inyección de ranibizumab en función del OCT, retinografía y angiografía.

El estudio de Cohen et al⁷⁹, plantea numerosas limitaciones en cuanto a su diseño, justificado por los autores por encontrarse en una situación “real” a diferencia de los ensayos clínicos. Las diferencias más importantes son que la dosis de carga es variable entre un grupo de pacientes que reciben una inyección y otro grupo que recibe tres, y, por otra parte, las visitas no son mensuales (media de 8 visitas), sino que se pueden espaciar si el paciente no presenta actividad en esa visita.

Como se ha señalado anteriormente, este espaciamiento en las revisiones es probablemente la causa de que los resultados visuales encontrados hayan sido peores que en otros protocolos. Al dilatar las revisiones, se pierde la ventana que en muchos pacientes existe entre el empeoramiento del OCT y el empeoramiento visual, mostrando un comportamiento similar al del estudio PIER⁶⁵.

En la serie de Rothenbuehler et al⁷⁸, se realiza una dosis de carga de tan sólo una inyección de ranibizumab, seguida de revisiones mensuales, con posible retratamiento en función de criterios tomográficos, angiográficos y visuales. En este estudio se consiguen muy buenos resultados visuales (más de 7 letras de ganancia al año de seguimiento), sin realizar necesariamente una dosis de carga de tres inyecciones consecutivas.

En el estudio SUSTAIN⁶⁹, se realiza una dosis de carga con tres inyecciones mensuales. Entre las visitas 3 y 12 se hacen revisiones mensuales con determinación de AV y OCT, al igual que en nuestra serie.

En el ensayo CATT⁵⁵, un subgrupo de pacientes reciben ranibizumab mensual y otro subgrupo son tratados sólo si cumplen los criterios de retratamiento establecidos.

Respecto a los criterios de retratamiento empleados, se han resumido varios estudios en la siguiente tabla.

Tabla 32. Criterios de retratamiento en diversos estudios clínicos.

ESTUDIO	OCT	AV	OTROS
PrONTO ⁶⁶	1. Aumento de grosor > 100 micras. 2. Persistencia de edema o LSR.	1. Pérdida de > 5 letras asociada a edema o LSR	1. Hemorragia. 2. NVC clásica de nueva aparición.
SUSTAIN ⁶⁹	1. Aumento de grosor > 100 micras.	1. Pérdida de > 5 letras	
SAILOR ⁷⁷	1. Aumento de grosor > 100 micras +/- pérdida visual	1. Pérdida de > 5 letras.	
Cohen SY ⁷⁹	1. Aparición de edema o LSR 2. Persistencia de edema	1. Pérdida de > 5 letras	1. Hemorragia novo con edema asociado
Rothenbuehler ⁷⁸	1. Presencia de edema, LSR o DEP. 2. Aumento de >10% del grosor retiniano.	1. Pérdida de > 5 letras	1. Hemorragia novo 2. Fuga angiográfica

En nuestro estudio, hemos retratado al paciente si aparece actividad de la lesión de novo sobre una mácula previamente “seca” (aparición de edema intrarretiniano, LSR o DEP en OCT, hemorragia en retinografía y fuga angiográfica) o persistencia de actividad tomográfica en lesiones tratadas en la visita previa (edema intrarretiniano o LSR en OCT).

A diferencia de los ensayos SAILOR⁷⁷, PrONTO⁶⁵ y SUSTAIN⁶⁹, hemos utilizado un criterio cualitativo para determinar la reactivación de la NVC, basándonos en la idea de que hay que retratar al paciente cuando encontramos alguna evidencia anatómica de actividad de la lesión en el OCT. Este criterio coincide con el de los investigadores del ensayo CATT que indican el retratamiento ante cualquier signo de actividad tomográfica de la lesión, en la idea, expresada por los autores, de “tolerancia cero” ante la aparición de fluido en la mácula de estos pacientes.

Es razonable sugerir que puede ser difícil establecer por OCT la presencia cualitativa de actividad de la lesión, especialmente con sistemas de OCT de baja resolución. La actividad de la NVC en OCT puede observarse como la presencia de edema difuso intrarretiniano, quistes intrarretinianos, líquido subretiniano o líquido sub-EPR. En una serie con pacientes procedentes de los ensayos MARINA y ANCHOR⁸², los autores observaron que hasta en un 95% de los casos el patrón de actividad en el OCT era fácil de detectar (quistes intrarretinianos, líquido subretiniano o líquido sub-EPR), lo que apoyaría esta estrategia de retratamiento.

La valoración del grosor retiniano implica numerosas dificultades (colocación inadecuada de los límites de la retina, baja resolución de imágenes en estrategias rápidas o mala fijación del paciente). Por este motivo, plantea limitaciones retratar a un paciente, únicamente basándonos en un incremento del grosor retiniano, ni establecer, de forma arbitraria, un límite, generalmente 100 micras, a partir del cual, la lesión deba ser tratada. En nuestra serie, muchos pacientes han sido retratados cuando mostraban fluido sub o intrarretiniano, aunque el aumento de grosor fuera inferior a 100 micras, en la creencia de que el retratamiento precoz produciría resultados más satisfactorios. En la discusión del estudio SUSTAIN⁶⁹, los autores sugieren, en

este sentido, que redefinir los criterios de repetición de tratamiento disminuyendo el umbral de 100 micras, llevaría probablemente a unos resultados de eficacia más positivos.

La aparición sobre una mácula previamente inactiva de un desprendimiento del EPR se ha considerado criterio de retratamiento. Sin embargo, la persistencia de un desprendimiento del EPR, tras la inyección de ranibizumab, no se ha considerado, a diferencia de Rothenbuehler et al⁷⁸, un criterio de actividad de la lesión que justifique el retratamiento. En el estudio PrONTO⁶⁶, los autores no observaron una asociación entre la presencia de un desprendimiento del EPR en la situación basal y la agudeza visual final y, por tanto, desaconsejaron la consideración del desprendimiento del EPR como un signo de actividad de la lesión.

La no consideración del desprendimiento del EPR como signo de actividad de la enfermedad puede suponer, sin embargo, una limitación de nuestro estudio, ya que la OCT es menos sensible para detectar la actividad de la lesión cuando ésta ocurre por debajo del EPR; en estos casos, se puede haber tratado menos veces de las necesarias, casos con DEP.

En cuanto a la pérdida visual, se ha considerado que no justifica per se la reinyección de ranibizumab. Por una parte, existen diversos motivos no “maculares” que pueden justificar una pérdida de 5 letras, incluyendo una fluctuación en la agudeza visual. Por otra parte, existe cierta evidencia de que el resultado beneficioso del tratamiento con ranibizumab está íntimamente relacionado con la desaparición del fluido asociado a la NVC⁷¹, no habiéndose demostrado otro tipo de efectos neuroprotectores o regeneradores de tejido retiniano que pudieran justificar la administración sin actividad exudativa de ranibizumab.

En este sentido, es posible que algunos pacientes puedan desarrollar una marcada atrofia retiniana en la evolución, experimentando pérdidas visuales significativas sin actividad exudativa. En la serie de Cohen, 6 de los 12 casos que pierden más de 15 letras, lo hacen porque desarrollan atrofia sin actividad exudativa asociada

En nuestro estudio, hemos considerado la existencia de fuga angiográfica como criterio de reinyección de ranibizumab, si bien no hemos incluido la realización “obligatoria” de AFG en determinadas visitas, reservándose ante la presencia de un empeoramiento de agudeza visual no explicable por OCT y en casos de aparente ausencia de respuesta en OCT, con reducción en el grosor retiniano inferior al 10% del previo tras tres inyecciones consecutivas de ranibizumab.

El motivo de no emplear más extensamente la AFG es que, aunque en el estudio PrONTO⁶⁶, el 20% de las indicaciones fueron por dichos motivos angiográficos o funduscópicos, los autores observaron que en todos esos casos había presencia cuantitativa de fluido sub o intrarretiniano.

También hemos considerado la aparición de hemorragia reciente como criterio de retratamiento. En la serie de Cohen⁷⁹, los autores retratan al paciente si aparece o persiste fluido sub o intrarretiniano en el OCT, o bien si existe una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras. Los autores establecen la presencia de una hemorragia reciente como criterio de retratamiento, pero luego especifican que no se retrata si la hemorragia no está acompañada de líquido en el OCT.

En conclusión, hemos utilizado, en la mayoría de los casos, un criterio cualitativo de retratamiento basado en OCT; al comparar nuestros resultados, con otras series, especialmente los estudios PrONTO y de Rothenbuehler, tal vez en algunos casos de nuestra serie, la consideración de persistencia de actividad de la lesión, exclusivamente como edema intrarretiniano o LSR en OCT, no es suficiente para descartar la actividad de la lesión.

Tal vez sea necesario reinterpretar el retratamiento en casos de persistencia del desprendimiento del EPR sin actividad en retina neurosensorial, como estos autores han sugerido. Otra posible causa de subestimar la necesidad de retratamiento en nuestra serie es la ausencia de un criterio angiográfico más exigente, con necesidad de realización de AFG con una frecuencia mayor como han realizado otros autores. En tercer lugar, es posible que con el OCT empleado en esta Tesis, no se haya detectado

suficientemente la existencia de actividad exudativa en la retina y se haya infratratado a pacientes con pérdidas visuales superiores a cinco letras.

En cuanto a los criterios de interrupción de dosis, una diferencia entre nuestro estudio y el estudio PrONTO⁶⁶ y la serie de Rothenbuehler⁷⁸, es que en estos dos trabajos se retrata a los pacientes hasta que la lesión está seca (de hecho, 1 caso del estudio PrONTO se inyectó todos los meses, sin llegar a tener inactividad en OCT en ninguna visita). En esta Tesis, sin embargo, se puede dejar de tratar al paciente si, tras tres inyecciones, la reducción del grosor en OCT es inferior al 10% respecto al basal, siempre que no exista empeoramiento visual y angiográfico. En el ensayo CATT⁵⁵, se ha seguido un criterio similar, no siendo necesario retratar al paciente si se observa ausencia de respuesta al tratamiento (no reducción en el grosor retiniano central) tras tres inyecciones consecutivas de ranibizumab.

Bashshur ZF et al⁵³, en un estudio con bevacizumab en NVC establecen que no es necesario el retratamiento en casos de persistencia de líquido intrarretiniano o subretiniano en lesiones previamente tratadas, siempre que el grosor retiniano no se incremente en más de 100 micras o la agudeza visual caiga más de 5 letras. A pesar de ser un estudio no comparable al estar realizado con bevacizumab, los resultados visuales (ganancia media de 9 letras, porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras superior al 40%) son similares a los del estudio PrONTO⁶⁵, con una media de inyecciones muy inferior (4,9 por 9,9 a 24 meses).

En el estudio SUSTAIN⁶⁹, se introduce el concepto de interrupción de tratamiento en otros dos supuestos: AV mejor de 79 letras (equivale a 20/25) y grosor en OCT inferior a 225 micras. En nuestra serie, no hemos considerado estos dos supuestos para interrumpir el tratamiento; en la creencia de que el retratamiento precoz genera una mejor respuesta, hemos retratado a pacientes con agudezas visuales muy altas y grosores retinianos muy bajos, con actividad en el OCT.

Por lo tanto, existe controversia acerca de si el tratamiento con ranibizumab debe prolongarse de manera indefinida en lesiones con persistencia de actividad o si la interrupción del tratamiento puede estar justificado en algunos supuestos.

En esta serie, el criterio de interrupción de dosis, tal vez, debe ser más estricto, en cuanto a necesitar más inyecciones y reducciones en el grosor todavía inferiores para poder interrumpir el tratamiento, por supuesta falta de eficacia del mismo. En este sentido, es posible que, para algunos de estos pacientes respondedores parciales, el tratamiento mensual con ranibizumab sea la mejor opción terapéutica, visto el efecto perjudicial que se puede obtener al interrumpir el tratamiento con la lesión con cierto grado de actividad.

En esta Tesis, se observa un incremento significativo de la agudeza visual entre la visita inicial y final. Asimismo, se observa cierto empeoramiento de la agudeza visual tras la dosis de carga, cuando la inyección deja de ser obligada. Este comportamiento ha sido observado en la mayoría de series clínicas de ranibizumab a demanda y, hasta cierto punto, justificado por el beneficio de reducir el número de inyecciones. En este sentido, los autores del estudio SUSTAIN⁶⁹, observan que con dicha pauta de tratamiento se consigue reducir en un 70% el número de inyecciones y mantener el 80% del efecto sobre la agudeza visual.

Al igual que en el estudio SUSTAIN⁶⁹, nuestra serie muestra un empeoramiento de la agudeza visual tras la dosis de carga. Las pautas de administración flexible de ranibizumab se basan en dos ideas, extraídas del estudio PrONTO⁶⁶: la primera es que el deterioro tomográfico precede al deterioro visual; la segunda es que tratando al paciente cuando el OCT muestra signos de actividad se puede mantener la agudeza visual. Aunque dichas ideas sean correctas en un porcentaje de casos, los resultados, sin embargo, muestran que esta estrategia se asocia a una pérdida visual de, al menos, la mitad de lo ganado en la dosis de carga, probablemente debido a que la estrategia PRN siempre va por detrás de la enfermedad, a diferencia de la inyección mensual.

Levine JP, et al⁸³, han observado, en este sentido, que en el intervalo de un mes sin revisión pueden aparecer recidivas de la lesión que originen una pérdida visual no recuperable.

En el estudio SUSTAIN⁶⁹, los investigadores calcularon que, cuando el retratamiento era motivado por una pérdida de más de 5 letras de visión (en el

65% de las situaciones que motivaron retratamiento), la pérdida media de visión era de 9,2 letras; tras la administración de ranibizumab sólo se recuperaban una media de 2,7 letras. Estos hallazgos han generalizado la idea de que una estrategia Pro Re Nata no es muy adecuada para un buen control de la enfermedad.

El ensayo clínico CATT⁵⁵, ha comparado una pauta de tratamiento mensual y otra a demanda de ranibizumab en la NVC, buscando la no inferioridad del tratamiento a demanda respecto al mensual. A los doce meses de seguimiento, los autores han considerado que ranibizumab administrado a demanda es equivalente a ranibizumab mensual, al observar que el 99% del intervalo de confianza para el cambio medio en la agudeza visual está entre -5 y +5 letras.

En este ensayo, la ganancia visual media en los pacientes tratados con ranibizumab mensual y a demanda ha sido +8,5 y +6,8 letras (p 0,16) respectivamente, con ligero beneficio del tratamiento mensual en el porcentaje de pacientes que ven más de 15 letras (34,2 vs 24,9) y en el porcentaje de casos con OCT libre de fluido en la visita final (43,7 vs 23,9%).

El grupo de pacientes tratados a demanda en el ensayo CATT mejoran, además, su agudeza visual media entre las visitas 3 y 12 en más de una letra; este excelente comportamiento puede explicarse por unos criterios de retratamiento muy relacionados con la actividad de la enfermedad, al indicar el retratamiento ante la aparición de cualquier signo de actividad de la enfermedad. Este hecho puede justificar que la media de retratamientos en el CATT ha sido próxima a siete, bastante superior a la de esta Tesis o a la del estudio SUSTAIN.

Es probable que la única manera de mantener la agudeza visual, al menos a corto plazo, es preservar la arquitectura macular libre de fluido el mayor tiempo posible. En este contexto, algunos autores han sugerido un tratamiento con menor número de inyecciones y visitas, conocido como “treat and extend”⁸⁴ que se basa en el cálculo del intervalo libre de fluido de la lesión para establecer una pauta de retratamiento. En estos casos, se trata mensualmente al paciente hasta que la lesión está libre de fluido a nivel intra o

subretiniano. A partir de entonces, se retrata al paciente espaciando la visita en intervalos de dos semanas, mientras la lesión esté inactiva. Si se vuelve a observar edema intrarretiniano o LSR, se retrata y se adelanta la siguiente revisión. Aunque dicha pauta plantea ventajas al evitar visitas innecesarias y optimizar los recursos, debe ser validada en estudios clínicos aleatorizados. En un estudio reciente comparativo, retrospectivo⁸⁵, se ha observado que los pacientes tratados con régimen de tratar y extender ganan significativamente más agudeza visual que los tratados a demanda (10,8 vs 2,3 letras), aunque con una media de inyecciones superior (7,8 vs 5,2).

Hemos observado la influencia significativa de algunos factores predictivos basales y propios de la visita tres, en la agudeza visual al final del seguimiento, ajustando dicho modelo por la agudeza visual basal.

Al incluir diversos factores basales, hemos observado que, tras realizar un ajuste con la agudeza visual inicial, la existencia de tratamientos previos y un mayor grosor retiniano basal se asocian a una peor agudeza visual final, mientras que la presencia de una composición predominantemente clásica se asocia a una mayor agudeza visual final respecto a los otros tipos de composición angiográfica.

El efecto de la presencia de tratamientos previos ha sido estudiado en el ensayo clínico multicéntrico SAILOR⁷⁷ y en algunas series clínicas. En una de las cohortes del estudio SAILOR, el 40% de las lesiones eran naïve al tratamiento y el restante 60% había recibido previamente tratamiento. El resultado visual final era similar en ambos grupos (ganancia de +2,3 letras), aunque existe una ligera tendencia hacia un mejor resultado en el grupo del tratamiento naïve (ganancia de +7 letras) respecto al grupo de ya tratados (ganancia de +5.8 letras) en la visita 3.

Dicha tendencia es más acusada en nuestra serie y, se puede explicar por un tiempo de evolución mayor de la lesión y un incremento en la madurez de los neovasos. Hluschlulk et al⁸⁶, observaron que los neovasos más inmaduros expresan más VEGF y, por ello, son más susceptibles de responder

a ranibizumab. Por este motivo, las lesiones previamente tratadas, estarían peor predisuestas anatómicamente para responder al tratamiento con ranibizumab.

Otro posible motivo es que en las lesiones con tratamiento previo, especialmente si es con TFD, la pérdida visual puede estar más influida por un daño estructural en la retina, derivado de la propia acción del fármaco⁸⁷, que por un aumento de la permeabilidad vascular de la NVC, a diferencia de lesiones naive.

La composición angiográfica tiene un papel relevante en el pronóstico visual. Dado que los dos principales estudios de análisis de subgrupos (MARINA⁸⁸ y ANCHOR⁸⁹) se han efectuado en poblaciones distintas, no tenemos datos procedentes de estudios con tamaños muestrales elevados que permitan determinar directamente la influencia de la composición angiográfica.

Asimismo, tampoco hay referencias directas en la literatura, de estudios que comparen el resultado visual en NVC, RAP y VCP simultáneamente. Resulta controvertido incluir las tres variantes de DMAE exudativa en el mismo estudio; se puede argumentar que la NVC, el RAP y la VCP son entidades clínicamente diferentes y, por ello, ser estudiadas de forma independiente.

Sin embargo, al no realizarse en los estudios previos, una AVI de rutina que permita diagnosticar con seguridad la presencia de RAP o VCP, es probable que en dichos estudios se hayan incluido casos de RAP y VCP diagnosticados como NVC oculta o mínimamente clásica. Por este motivo, resulta interesante comparar los resultados clínicos de ranibizumab en todo el espectro de la DMAE exudativa.

Como hemos observado, la NVC predominantemente clásica se comporta significativamente mejor que el resto de lesiones: el cambio en la agudeza visual es mayor que en los demás subtipos, tiene un patrón de respuesta anatómica favorable con mayor frecuencia y su agudeza visual final es significativamente mayor en el análisis multivariable.

El mejor pronóstico de este subtipo angiográfico se podía sospechar, por una parte, por los mejores resultados obtenidos con otras modalidades terapéuticas como la TFD en NVC predominantemente clásica respecto a NVC oculta⁹⁰ como, por otra parte, por la observación de la mayor ganancia de agudeza visual en el estudio ANCHOR⁶⁴ (realizado sobre NVC predominantemente clásica) respecto al estudio MARINA⁶¹ (realizado sobre NVC mínimamente clásicas y ocultas) aunque dichos resultados pueden estar influidos significativamente por la agudeza visual basal, que era más baja en ANCHOR y, por ello, no tan expuesta a un efecto techo.

La NVC predominantemente clásica es, en líneas generales, más agresiva que la NVC oculta; de hecho, para poder iniciar el tratamiento en las formas ocultas, era necesario acreditar que la enfermedad había progresado recientemente. Por este motivo, algunos autores⁹¹ han sugerido que la NVC predominantemente clásica expresa más VEGF y, por ello, es más susceptible de responder favorablemente al tratamiento. Por otra parte, la NVC predominantemente clásica suele tener una localización más superficial en la retina y, por ello, más accesible a la absorción de ranibizumab. Ya hemos observado que el edema intrarretiniano, más frecuente en la NVC PC, responde mejor a ranibizumab que el desprendimiento seroso del EPR, más habitual en la NVC oculta.

El incremento del grosor retiniano basal empeora significativamente la agudeza visual final. Dicho factor no ha sido estudiado en un análisis multivariable hasta el momento. Es posible que su influencia sea similar a la encontrada con el tamaño de la lesión; un mayor grosor tomográfico se relaciona en general, con una mayor actividad de la lesión o un tiempo de evolución mayor.

Aunque hemos observado que las lesiones más grandes tienen una agudeza visual inferior a los 12 meses en el análisis univariable, no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el tamaño basal de la lesión y la agudeza visual final en el modelo de regresión lineal, a diferencia de lo observado en los estudios MARINA y ANCHOR. Es posible que la ausencia relativa de lesiones grandes en nuestro estudio (2,1 áreas de disco de media en nuestra serie, por los 4,5 de media de MARINA) puede justificar la

ausencia de impacto estadísticamente significativo de dicho factor en nuestra serie.

La edad influye negativamente en la agudeza visual a los 12 meses, como una tendencia marcada, no estadísticamente significativa en el modelo de regresión. Una posible hipótesis que puede explicar la ausencia de significación estadística en nuestra serie, es que la influencia negativa de la edad en las lesiones tipo NVC se haya compensado con cierta influencia inversamente proporcional en las lesiones tipo RAP y VCP. En este sentido, las lesiones tipo VCP han evolucionado peor visualmente que otras, afectando a pacientes relativamente más jóvenes (edad media de 73 años), mientras que un porcentaje relevante de lesiones tipo RAP han evolucionado visualmente de forma favorable, afectando a pacientes de una edad superior a la media (edad media de 81 años).

El carácter predictivo negativo de la edad, fue descrito en los análisis de subgrupos de los estudios MARINA y ANCHOR, en los que se observó que el subgrupo de pacientes de más de 85 años, tenían un cambio medio en la agudeza visual y un porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras significativamente inferiores a grupos de edad más jóvenes.

No hemos incluido la duración de la enfermedad como posible variable en el modelo de regresión. Por una parte, resulta difícil de precisar con exactitud una fecha de inicio de la enfermedad, ya que en muchos casos es un dato referido por el propio paciente y, por otra, en los análisis de subgrupos de MARINA y ANCHOR, dicha variable no tuvo influencia significativa en el resultado visual. Este dato, no quiere decir que la duración de la enfermedad no tenga influencia en la agudeza visual final; el hecho de que la existencia de tratamiento previo empeore significativamente la agudeza visual final, puede, indirectamente, mostrar la influencia negativa de la duración de la enfermedad.

El resultado visual de la visita 3, es muy relevante para predecir el resultado final; los pacientes con buena agudeza visual al final de la dosis de carga, suelen ser los pacientes con buena agudeza visual al año del

seguimiento; siendo poco probable que un paciente con baja agudeza visual en la visita 3, recupere significativamente la misma entre las visitas 3 y 12.

Los casos con edema intrarretiniano en la visita 3, se han asociado a una peor agudeza visual final. La actividad de la lesión en la visita 3, implica una respuesta anatómica pobre de la lesión y, por ello, una elevada probabilidad de perder agudeza visual entre las visitas 3 y 12.

Por último, la presencia de un diagnóstico de VCP tiene un carácter predictivo negativo cuando incluimos las variables de la visita 3, superior al carácter positivo ejercido por la NVC predominantemente clásica, respecto al resto de composiciones angiográficas, cuando consideramos sólo las características basales. Como se observa en el capítulo 4.7, la VCP se caracteriza por una peor respuesta anatómica a ranibizumab tras la dosis de carga que otros tipos de DMAE exudativa, lo que justifica la asociación a una peor agudeza visual final.

En los estudios MARINA y ANCHOR los autores han realizado una categorización post hoc de las variables cuantitativas (edad, tamaño inicial y agudeza visual basal) para determinar su influencia en el cambio en la agudeza visual entre las visitas inicial y final.

En ambos estudios, la agudeza visual basal ha sido el factor predictivo más influyente en el cambio visual, observándose que, a mayor agudeza visual inicial, menor ganancia visual final. Los autores atribuyen dicho fenómeno, no a una peor respuesta anatómica en estos casos, sino a un “efecto techo” por el que los pacientes con buenas agudezas visuales basales ganan menos que los que tienen menor agudeza visual porque tienen un margen de incremento inferior.

En nuestro estudio, también hemos observado este efecto techo entre los pacientes con agudezas visuales basales elevadas; lo que es lógico, ya que han sido incluidos pacientes con agudezas visuales más altas incluso que en MARINA y ANCHOR (en estos estudios, no se incluían a pacientes con agudeza visual basal superior a 73 letras; en el nuestro, no había un criterio de exclusión en este sentido).

Asimismo, los pacientes con agudezas visuales basales bajas han experimentado un incremento en la agudeza visual inferior al de los pacientes

con agudezas visuales medias, a diferencia de lo ocurrido en el estudio MARINA y de forma similar a lo observado en ANCHOR.

Diversos autores^{71,91}, han señalado la importancia de mantener una mácula “seca” para tratar de preservar la agudeza visual en la NVC. Por este motivo, resulta de gran importancia evaluar la respuesta anatómica a ranibizumab y la posible existencia de factores pronósticos que puedan predecir cómo va a ser la respuesta a ranibizumab.

Tras una inyección de ranibizumab, la actividad tomográfica puede desaparecer o persistir. En caso de desaparecer, puede ser definitiva o temporal con una recurrencia posterior. En caso de persistir la actividad, puede ocurrir que la inyección de ranibizumab consiga una reducción relevante de la misma o que consiga un efecto limitado.

Además, la respuesta anatómica puede ser variable en el tiempo, y un mismo caso tener ausencia de actividad tomográfica tras una inyección y persistencia de la misma tras otra inyección ulterior.

Existen pocas referencias bibliográficas en la actualidad sobre la respuesta anatómica a ranibizumab. Dadgostar H et al⁷³, describen tres patrones de respuesta anatómica: no recurrencia (27,5%), seco tras inyección inicial con recurrencia posterior (47,3%) y fluido persistente (25,2%).

Bashshur ZF et al⁵³, clasifica la respuesta a bevacizumab como: respondedor (no fluido tras inyección), respondedor parcial (persiste fluido, pero el descenso es superior a 100 micras) y respondedor mínimo (persiste fluido, con descenso inferior a 100 micras).

En nuestro caso, hemos descrito, con carácter apriorístico dos posibles respuestas anatómicas al tratamiento con ranibizumab: favorable y desfavorable.

El patrón de respuesta anatómica favorable incluye a dos grupos de pacientes: por una parte, casos en los que, tras la dosis de carga, no existe actividad exudativa en el OCT, en ningún momento del seguimiento y, por otra

parte, casos en los que han existido una o más recurrencias con resolución completa de la actividad tomográfica tras el tratamiento con ranibizumab.

Es discutible el haber incluido ambos grupos en el mismo patrón de respuesta anatómica. La aparente resolución definitiva de la patología, caso de los pacientes respondedores sin recurrencia, ha sido descrita en varias series, en un porcentaje variable entre el 17 y 27%^{66,71,79}. En nuestra serie lo hemos observado en 37 casos (13,6%). El periodo de seguimiento, en cualquier caso es demasiado corto para poder establecer que la dosis de carga de ranibizumab es suficiente para producir el cierre definitivo de la lesión neovascular.

Algunos autores⁷³ han sugerido que esta situación clínica no existe realmente y que es una cuestión de tiempo que todos estos pacientes sufran recidivas. El hecho de que un porcentaje de pacientes próximo al 20% de los pacientes respondedores con recurrencia, experimenten la primera recidiva más allá de la visita 8, tras más de 5 revisiones sin actividad, parece apoyar esta hipótesis.

El concepto de mala respuesta anatómica a ranibizumab, respondedor parcial o no respondedor es controvertido en la actualidad. Bashshur ZF et al⁵³, diferencian entre una respuesta parcial, cuando la reducción en el grosor retiniano tras el tratamiento es superior a 100 micras y ausencia de respuesta cuando dicha reducción es inferior a 100 micras. Los autores, sin embargo, no justifican el motivo por el que establecen un límite de 100 micras para diferenciar ambos grupos. Asimismo, parece que dicha reducción, en lugar de referenciarse a un valor absoluto, es más lógico que lo sea a un porcentaje que tenga en cuenta el grosor basal y, establecer una reducción, por ejemplo, superior o inferior al 50% del grosor basal.

En nuestro caso, hemos considerado respuesta anatómica desfavorable cuando persiste la actividad exudativa a pesar del tratamiento con ranibizumab, sin diferenciar entre una respuesta parcial o ausente, dado que no hay un criterio al respecto extendido en la literatura.

En nuestra serie, la mayoría de pacientes (76,8%) han tenido un comportamiento anatómico favorable, con resolución del fluido tras el

tratamiento, mientras que un restante 24,2% ha experimentado un comportamiento desfavorable con persistencia de la actividad exudativa a pesar del tratamiento con ranibizumab.

Cerca de la mitad de los casos de los casos de respuesta anatómica desfavorable (30 casos de 63, 47,6%) han tenido un cese inicial de la actividad exudativa con empeoramiento de la respuesta a ranibizumab en visitas ulteriores.

Esta resistencia de la lesión al tratamiento con ranibizumab no ha sido descrita en las series comentadas, en las que los autores han definido los patrones de respuesta como entidades estables en el tiempo.

“Resulta desconocido el motivo por el que un 11% de las lesiones de la serie se hacen resistentes al tratamiento con ranibizumab. Se puede sugerir que dicho efecto sea una consecuencia biológica de la mayor maduración de la lesión neovascular y su menor expresión de VEGF⁸⁶. Gasperini JL et al⁹², han descrito la taquifilaxia a bevacizumab como la pérdida de efecto anatómico en lesiones previamente buenas respondedores, observando cierta mejoría al cambiar el tratamiento antiangiogénico a ranibizumab.

Los resultados visuales de nuestra serie muestran que los pacientes con mejor respuesta anatómica, ganan significativamente más agudeza visual que los pacientes con peor respuesta; la diferencia en el cambio en la agudeza visual final es de 8,7 letras a favor de los primeros, el porcentaje de pacientes que ganan más de 15 letras es significativamente mayor entre los pacientes con buena respuesta anatómica y el porcentaje de pacientes que pierden más de 15 letras es significativamente mayor entre los pacientes con mala respuesta anatómica.

Durante la fase de carga, los dos grupos mejoran significativamente su agudeza visual; en el caso de los pacientes con respuesta anatómica desfavorable, probablemente sea debido al grupo de casos con buena respuesta inicial.

Entre las visitas 3 y 12, sin embargo, el comportamiento visual es mucho peor entre los casos con respuesta anatómica desfavorable, con un descenso en la agudeza visual significativamente mayor.

Dentro de los casos con respuesta anatómica favorable, el grupo de casos sin recurrencia es el único que ha conseguido mantener la agudeza visual entre las visitas 3 y 12, a diferencia del grupo con recurrencias que han sufrido una pérdida visual leve (3,2 letras) en este periodo. Dicha diferencia no ha sido estadísticamente significativa.

Estos datos justifican, por una parte, la impresión de que la ausencia de actividad de la lesión es la mejor forma de mantener la agudeza visual ganada en la dosis de carga y, por otra parte, ponen de manifiesto las limitaciones de las estrategias PRN (pro re nata) en las que el retratamiento siempre se sitúa anatómicamente en una situación desfavorable respecto a la visita previa.

A nivel anatómico, los resultados son también significativamente mejores, en el patrón de respuesta anatómica favorable: la reducción en el grosor macular es mayor tras la dosis de carga y el incremento en el periodo posterior es significativamente menor entre los casos con respuesta anatómica favorable.

El número de tratamientos ha sido significativamente mayor entre los casos con un patrón de respuesta anatómica desfavorable, como es lógico suponer, al estar el retratamiento guiado por criterios esencialmente anatómicos. Hemos analizado, dentro de cada patrón por separado, la influencia del número de inyecciones en el cambio visual, sin encontrar una correlación estadísticamente significativa.

De forma análoga, hemos observado que el número de meses transcurridos hasta la primera reinyección ha sido significativamente mayor entre los pacientes con respuesta anatómica favorable. Dentro de este grupo, hemos analizado si la precocidad en la recidiva influía en el pronóstico visual, sin encontrar, correlación estadísticamente significativa.

Nuestros resultados son concordantes con la observación realizado por los investigadores del estudio PrONTO⁶⁶, que sugerían una asociación entre un mayor número de inyecciones y un peor pronóstico visual.

En la serie de Dadgostar H et al⁷³, sin embargo, los resultados son aparentemente contradictorios con los observados en nuestro estudio.

Por una parte, los pacientes con ausencia de recurrencia en su serie, tras un periodo de ganancia visual en los primeros meses, pierden parte de lo ganado en los siguientes. Los autores no explican los motivos de dicha pérdida en lesiones aparentemente inactivas. Se puede sugerir que un elevado porcentaje de pacientes con atrofia, que no muestran actividad en el OCT, pueden hacer descender la AV media, como sucede en la serie de Cohen SY et al o en una serie publicada desde los ensayos MARINA y ANCHOR^{79,93} o bien que, al ser un seguimiento basado sólo en OCT, puede haber recidivas que hayan pasado inadvertidas.

Por otra parte, Dadgostar H et al⁵⁵, observan que la mejor evolución visual se aprecia en lesiones que requieren mayor número de tratamientos; los pacientes con una inyección cada menos de 2 meses ganan 2,3 líneas de media a los 6 meses, comparado con una ganancia de 0,46 líneas en los pacientes con un intervalo entre inyecciones superior.

Los autores atribuyen dicha discrepancia entre los resultados anatómicos y visuales a una tasa de tratamiento inferior a la necesaria en el grupo tratado menos frecuentemente.

No hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa al analizar el cambio en la agudeza visual y el número de inyecciones de ranibizumab en cada patrón por separado.

En nuestra serie, el patrón de respuesta anatómica desfavorable se ha comportado significativamente peor. Es posible que la pérdida visual ocurrida entre las visitas 3 y 12 se hubiera podido reducir con unos criterios de retratamiento más amplios en este grupo y con un criterio de interrupción de dosis más estricto.

El estudio SUSTAIN⁶⁹ ha clasificado a los pacientes por su comportamiento visual, observando que existe un grupo de pacientes que mejoran inicialmente la visión y mantienen la ganancia a lo largo del seguimiento (53%, con 2,4 reinyecciones de ranibizumab) que podría ser

equivalente al grupo de respuesta anatómica favorable, mientras que los otros dos grupos (mejoría inicial no mantenida y ninguna mejoría inicial) muestran una tasa de retratamientos más alta.

Hemos analizado qué factores basales influyen en la probabilidad de desarrollar un comportamiento anatómico favorable o desfavorable, en la búsqueda de un perfil de paciente en el que se pueda predecir una peor evolución anatómica y una pauta de tratamiento más intensa.

En el análisis univariable, se ha observado que la composición predominantemente clásica y el RAP, la presencia de edema intrarretiniano en la OCT basal y la edad más joven son significativamente más frecuentes en el patrón de respuesta anatómica favorable, mientras que la composición oculta y la VCP, la existencia de líquido subretiniano y desprendimiento seroso del EPR a nivel basal y la edad más avanzada son más frecuentes en el patrón de respuesta anatómica desfavorable. No hemos encontrado influencia significativa de la existencia de tratamiento previo, la localización no subfoveal, el tamaño basal, el grosor macular inicial ni de la agudeza visual basal.

En el modelo de regresión logística, se ha observado que predicen de forma estadísticamente significativa, la evolución hacia un patrón anatómico favorable, la composición angiográfica basal de una NVC predominantemente clásica y de un RAP y hacia una evolución anatómica desfavorable la presencia de líquido subretiniano en la OCT y la edad más avanzada.

Respecto a la influencia de la composición angiográfica, la mayoría de ensayos clínicos realizados con ranibizumab no utilizan angiografía con verde de indocianina para realizar un diagnóstico adecuado de entidades como el RAP o la VCP, por lo que no existen series comparativas entre los distintos tipos de DMAE exudativa. Por ese motivo, es posible que en dichos estudios aparezcan casos de RAP o VCP diagnosticados como NVC mínimamente clásica u oculta.

En nuestro estudio hemos incluido los tres tipos fundamentales de NVC, pero también a pacientes con RAP y VCP, encontrando que la NVC

predominantemente clásica y el RAP se asocian a un mejor perfil de respuesta anatómica, y que la NVC oculta y la VCP se asocian a un peor perfil.

Es desconocido el efecto pronóstico de la composición angiográfica de la NVC en la respuesta anatómica y visual en el tratamiento con ranibizumab, debido a que en los dos ensayos pivotaes no se comparaban estas lesiones. Indirectamente, el cambio medio en la agudeza visual y el porcentaje de pacientes con ganancia superior a 15 letras eran superiores en el estudio ANCHOR, en lesiones predominantemente clásicas que en el estudio MARINA, en mínimamente clásicas y ocultas, si bien las poblaciones de ambos ensayos no son comparables; se puede atribuir parte de la mayor ganancia en ANCHOR a que se parte de una agudeza visual basal inferior.

Una hipótesis para intentar explicar por qué responde mejor la NVC predominantemente clásica que la oculta es la localización más superficial del crecimiento de la NVC clásica, generalmente por encima del EPR, a diferencia de la NVC oculta que, en gran parte, tiene una extensión por debajo del EPR más frecuente. Framme C et al⁹⁴, han observado una reducción del grosor de la lesión especialmente mayor en lesiones clásicas que en lesiones ocultas o mínimamente clásicas, lo que puede apoyar dicha hipótesis. Lux A et al⁹⁵, han observado, en el mismo sentido, una tendencia a un mejor comportamiento de la NVC clásica en el tratamiento con bevacizumab.

En el caso del RAP, los autores del estudio PrONTO⁶⁶ hallaron una media de tratamientos superior a los 12 meses en las lesiones tipo RAP que en la NVC. A diferencia de estos autores, en nuestra serie, la mayoría de lesiones tipo RAP se ha comportado con una buena respuesta anatómica aunque generalmente, con una tendencia a la recurrencia elevada. En el caso del estudio PrONTO, no se ha realizado una angiografía con verde de indocianina para confirmar el diagnóstico y, sobre todo, el estadio del RAP, que, tal vez, sea determinante en la respuesta anatómica.

La localización anatómica más superficial del RAP, más próxima al vítreo, puede explicar la presencia más precoz de edema intrarretiniano y, de forma secundaria, una mejor respuesta a ranibizumab intravítreo.

La presencia de edema intrarretiniano en el OCT basal es más frecuente en el patrón de respuesta anatómica favorable, mientras que la existencia de líquido subretiniano y desprendimiento del EPR lo es en el patrón de respuesta anatómica desfavorable.

Bolz M et al⁹⁶, en un estudio reciente, han observado que tras la administración de ranibizumab, el hallazgo más precoz es la desaparición del edema intrarretiniano; posteriormente, desaparece el fluido subretiniano y, finalmente, el desprendimiento del EPR. Esta secuencia temporal puede explicar el motivo por el que el edema intrarretiniano es el hallazgo asociado a un mejor pronóstico.

La presencia de líquido subretiniano se asocia, en el modelo de regresión logística, a una peor respuesta anatómica. Esta observación es compatible con la de Einwallner E et al⁹⁷, que en una serie de 17 casos, encuentran una asociación pronóstica entre la presencia de líquido subretiniano a nivel basal y una peor respuesta visual tras la dosis de carga.

El motivo por el que la presencia de líquido subretiniano supone un factor de mal pronóstico en cuanto a la respuesta anatómica es desconocido. Es posible sugerir que la presencia de líquido subretiniano traduce una alteración más severa de la barrera hematorretiniana y un mayor riesgo de lesión secundaria de los fotorreceptores y el EPR. Ahlers C et al⁹⁸, han observado recientemente, en un estudio realizado con pacientes con DMAE neovascular y coriorretinopatía serosa central (CSC) empleando un OCT de alta resolución, que la densidad óptica del LSR en el OCT tiene un marcado carácter pronóstico en el estado de la enfermedad macular exudativa.

Estudios previos han observado que el DEP es el hallazgo tomográfico que más tarda en resolverse. De hecho, en la visita 3, el porcentaje de pacientes con edema intrarretiniano desciende de 84,9 a 5,9%, el de líquido subretiniano, de 44,9 a 8,1% y el de DEP tan sólo se reduce de 47,4 a 24,6%.

El incremento de edad se ha asociado a una peor respuesta anatómica. Dicho efecto es concordante con el apreciado respecto al pronóstico visual y al observado en los estudios MARINA y ANCHOR. En todos ellos, la edad se considera un factor de mal pronóstico.

En nuestro estudio es, además, interesante señalar que el efecto perjudicial de la edad, se mantiene a pesar de haber incluido lesiones tipo RAP, que aparecen a una edad media más avanzada, con un patrón de respuesta anatómica favorable y lesiones tipo VCP, con una edad media más joven y un perfil de respuesta desfavorable.

Aunque hemos observado que los casos con un patrón de respuesta anatómica desfavorable tenían un tamaño basal de la lesión mayor, no hemos observado una influencia significativa de dicha variable en el estudio, como podía sospecharse por los resultados de los ensayos MARINA y ANCHOR. Al igual que con la influencia de dicha variable en la agudeza visual final, de nuevo el menor tamaño medio de las lesiones de nuestro estudio, respecto a otros puede justificar dicho hallazgo.

En conclusión, la composición de NVC predominantemente clásica y el RAP se asocian significativamente a una mayor probabilidad de tener un patrón de respuesta anatómica favorable respecto a la NVC oculta. Por otra parte, la presencia en la OCT basal de líquido subretiniano y el incremento de edad, se asocian significativamente a una mayor probabilidad de tener un patrón de respuesta anatómica desfavorable.

Se han incluido 53 casos de 49 pacientes con diagnóstico de RAP. Dicho diagnóstico se ha efectuado en todos los casos con angiografía con verde de indocianina.

Entre sus características basales, destaca el mayor porcentaje de mujeres respecto a la serie global (69,8% vs 55,9%) y la mayor edad media de aparición en el RAP (81,9 años vs 77,1 años). El porcentaje de casos tratados previamente con terapia fotodinámica o pegaptanib sódico, el grosor retiniano inicial y la agudeza visual basal han sido similares a la serie global.

El comportamiento de la agudeza visual media y del grosor retiniano medio a lo largo del estudio ha sido similar a la población de DMAE total; se

obtienen los mejores resultados visuales y anatómicos en la visita 3, con un ligero empeoramiento entre las visitas 3 y 12.

Es interesante señalar que tras la primera inyección de ranibizumab, se obtiene el 75,5% de la mejoría visual y el 87,7% de la mejoría anatómica obtenidas en la visita 3, mientras que dicho porcentaje está en el 68,1% y 79% respectivamente en la serie global. Konstantinidis L et al⁹⁹, ya sugirieron que el RAP mejoraba más rápido que otros tipos de DMAE exudativa al tratamiento con ranibizumab (en su caso, la mejoría anatómica y visual tras la primera inyección era del 81,5% y 85% respectivamente, del total conseguido en la visita 3).

El cambio visual al final del estudio ha sido de un aumento medio de 2,7 letras, ligeramente inferior a la serie total (+3,4 letras). Respecto a otros tipos de DMAE exudativa, las lesiones tipo RAP han ganado una media de 1,2 y 4,9 letras más que la NVC mínimamente clásicas y la VCP respectivamente, y han perdido una media de 0,22 y 4,2 letras menos que la NVC oculta y predominantemente clásica respectivamente, si bien dichas diferencias no han sido estadísticamente significativas.

El porcentaje de casos que han evitado una pérdida visual superior a 15 letras (98,2% vs 94,5%) y el porcentaje de casos que han ganado más de 15 letras (7,5% vs 12,8%) han sido similares en los RAP y la población general.

Las series publicadas en la literatura con RAP no comparan dichas lesiones con otras del espectro de DMAE; en cuanto al resultado visual, los hallazgos son contradictorios: en la serie de Konstantinidis L et al⁹⁹, la agudeza visual mejora una media de 13 letras al año de seguimiento de 31 casos, con casi el 45% de los casos ganando más de 15 letras. Por el contrario, en un subgrupo del estudio de Rouvas et al¹⁰⁰, de 13 casos tratados con ranibizumab, la agudeza visual se estabiliza.

El número medio de inyecciones de ranibizumab ha sido similar en los RAP (5,57, DE 1,53) respecto a la serie global (5,8, DE 1,8), al igual que el número de meses transcurridos hasta la primera reinyección: 3,62 (DE 1,7) en RAP por 3,47 (DE 3,1) en la serie total.

Los investigadores del estudio PrONTO⁶⁶ publicaron una mayor frecuencia de inyecciones en RAP (7,1 inyecciones) respecto a la población total (5,6 inyecciones); dicho hallazgo no se ha visto reflejado en otras series, con un número de tratamientos similar al de nuestro estudio: 5 inyecciones en la serie de Konstantinidis et al⁹⁹ y 5,9 en la de Rouvas¹⁰⁰.

Lo Giudice G et al¹⁰¹, han observado una tasa de tratamientos muy inferior (3,2, DE 0,4 a los 9 meses de seguimiento), con el tratamiento combinado con terapia fotodinámica y dosis de carga de tres inyecciones de bevacizumab (avastin), con resultados anatómicos y visuales muy satisfactorios en 8 casos de RAP de estadios I, IIA y IIB. Es posible que, la acción de la TFD pueda producir un cierre de los neovasos, a través de su acción sobre las células endoteliales y las membranas basales, mientras que el antiangiogénico previene la formación de nuevos vasos y reduce la toxicidad asociada a la TFD.

Saito M et al¹⁰², presenta una serie retrospectiva de 11 ojos con RAP en estadio II y III, sin recurrencias en 6 meses tras tratamiento combinado con TFD y bevacizumab, con una mejoría media de 2,64 líneas.

Dicha aproximación, sin embargo, precisa de estudios controlados con monoterapia del antiangiogénico, con un seguimiento mayor. Asimismo, la combinación de TFD y antiangiogénico presenta algunas complicaciones como un daño retiniano secundario a la isquemia coriocapilar inducida por la propia TFD¹⁰³.

La estrategia “treat and extend” podría estar especialmente indicada en el RAP ya que son lesiones con una elevada probabilidad de recurrencia; sin embargo, Engelbert M et al¹⁰⁴, han descrito en una serie de 11 ojos tratados con ranibizumab y bevacizumab, con resultados similares a los de nuestra serie: tras obtener el mejor resultado visual en la visita 3 con 20/30, la agudeza visual media a los 12 meses desciende a 20/40, con una media elevada de inyecciones (6,1).

El estadio de RAP influye significativamente, en nuestra serie, en la evolución visual del paciente. Los casos con lesiones más precoces responden mejor visualmente que aquellos pacientes con un estadio más avanzado¹⁰⁵.

Los pacientes con RAP en estadio IIA, sin desprendimiento del EPR asociado, consiguen mejorar su agudeza visual media por encima de 7 letras; los pacientes con estadio IIB, con desprendimiento del EPR, se mantienen estables (+ 0,83 letras), mientras que los pacientes con estadio III pierden mas de 2 letras de agudeza visual media final.

A los 12 meses de seguimiento, la agudeza visual media en el estadio IIA es 11,38 y 25,03 letras mayor que la agudeza visual media final en los estadios IIB y III. Es posible sugerir que dicha diferencia está decisivamente influenciada por la agudeza visual inicial (superior en el estadio IIA en más de 4 y 15 letras respectivamente). Por este motivo, se ha ajustado en un modelo de regresión, la agudeza visual final con la agudeza visual inicial y otros factores basales que pueden influir en el resultado visual (existencia de tratamientos previos y grosor retiniano basal). Tras dicho análisis, el estadio de RAP sigue influyendo significativamente en la agudeza visual a los 12 meses: la presencia de un estadio IIB o III predice una agudeza visual final 6 y 9,7 letras inferior al estadio IIA, respectivamente.

A nivel anatómico, también se han apreciado diferencias estadísticamente significativas entre los estadios IIA y III en el grosor retiniano medio a los 12 meses. Asimismo, el número de inyecciones ha sido significativamente mayor en el estadio III respecto al IIA, y el tiempo transcurrido hasta la primera reinyección ha sido menor (sin alcanzar significación estadística) que en el estadio IIA.

La influencia del estadio de RAP en el resultado visual y anatómico no está claramente descrita en la literatura actual; probablemente debido a que no hay estudios con los tres estadios en una proporción comparable. En nuestra serie, hemos observado un 39,6% de estadio IIA, un 34% de estadio IIB y un 26,4% de estadio III. En la serie de Konstatinidis et al⁹⁹, el 84% de los casos son estadio II y el 16% estadio III; en la de Lai¹⁰⁶, con tan sólo 4 casos, el 75% son estadio II y el 25% estadio III y, en la serie de Rouvas¹⁰⁰, el 76,9% son estadio II y el 23,1% estadio III.

Aunque Konstatinidis L et al⁹⁹, afirman que no hay una aparente influencia del estadio en la evolución del RAP, sí sugieren que los pacientes con desprendimiento seroso del EPR (más frecuentes en estadio IIB y III) tienen peor pronóstico que los pacientes sin él. Es posible sugerir que el control

clínico efectuado con el OCT es peor en pacientes con desprendimiento seroso del EPR, al no poder esta técnica realizar un correcto seguimiento de los cambios que ocurren por debajo del EPR.

Asimismo, se puede sugerir que, en la serie de Konstantinidis, la agudeza visual mejora casi tres líneas porque tiene un porcentaje bajo de estadios III (16%), mientras que en la serie de Rouvas, la agudeza visual media prácticamente se estabiliza, partiendo de una visión más baja (sugere de RAP III) con una proporción más elevada de RAP en estadio III (23,1%). En un estudio retrospectivo con bevacizumab, Montero JA et al¹⁰⁷, sugieren un mejor pronóstico visual en estadio II respecto al III, aunque en su serie, debido a un número bajo de pacientes, no realizan un modelo de regresión ajustado por la agudeza visual.

En nuestra serie, hemos observado que los pacientes con estadio III, parten de peor agudeza visual, grosor retiniano mayor y, además su evolución en cuanto a agudeza visual, reducción de grosor retiniano y número de tratamientos es significativamente peor que los pacientes con estadio IIA.

Es probable que las lesiones en estadio III presenten, al iniciar el tratamiento un daño estructural superior a los estadios IIA y IIB, debido a su mayor tiempo de evolución y a la posible exposición a efectos adversos de los tratamientos previos efectuados (más frecuentes en este estadio).

Los casos de estadio III cursan con una peor evolución en cuanto a agudeza visual final, en parte influida por la mayor afectación de la retina a nivel subfoveal; pero también con mayor grosor retiniano final y mayor número de inyecciones, que sugieren una peor respuesta anatómica a ranibizumab que los estadios menos avanzados. La mayor implicación de la circulación coroidea y la extensión en más profundidad del RAP en estadio III pueden justificar dichos hallazgos.

Por este motivo, algunos autores han propuesto la administración de terapia fotodinámica y triamcinolona intravítrea en dicho estadio, con resultados similares: en la serie de Montero JA et al¹⁰⁸, la agudeza visual media de este grupo desciende de 0,2 a 0,17 al año de seguimiento.

Se han incluido 13 casos de VCP en la serie; la edad en el momento del diagnóstico ha sido menor (73,8 por 77 años) y la agudeza visual inicial mayor

que en la serie global (59,6 vs 53,5 letras). A nivel basal, destacan las diferencias en el OCT de la visita inicial: en la VCP es menos frecuente la presencia de edema intrarretiniano (46,2 vs 84,9%) y más frecuente la aparición de líquido subretiniano (84,6 vs 44%) y desprendimiento seroso del EPR (100 vs 47,4%).

El comportamiento de la VCP en la dosis de carga es similar al del resto de la serie, con una ganancia media de 7 letras (vs 7,4 en la serie global); este hallazgo se ha correlacionado con un elevado porcentaje de éxito anatómico en el cierre de las lesiones vasculares en la angiografía con verde de indocianina y en la resolución del fluido subretiniano y el desprendimiento del EPR¹⁰⁹.

Es, sin embargo, entre las visitas 3 y 12 en las que se produce un empeoramiento de la agudeza visual de más de 9 letras, dejando el cambio visual entre las visitas basal y final en una pérdida de 2,31 letras.

La VCP ha perdido al final del estudio una media de 3,7 (DE 3,3) letras respecto a la NVC mínimamente clásica, 4,9 (DE 3,3) letras frente al RAP, 5,1 (DE 3,3) letras frente a la NVC oculta y 9,2 (DE 3,2) respecto a la NVC predominantemente clásica. La diferencia en el cambio en la agudeza visual entre las visitas inicial y final entre la NVC predominantemente clásica y la VCP ha sido estadísticamente significativa ($p=0,048$).

A nivel anatómico, el comportamiento de la lesión ha sido similar; tras un descenso de más de 128 micras, tras la dosis de carga, se produce un incremento de 44 micras entre las visitas 3 y 12.

Además, la VCP ha recidivado antes (2,38 vs 3,4 meses hasta la primera reinyección) y ha necesitado mayor número de inyecciones (6,69 por 5,8) que la serie global.

En el análisis por patrones de respuesta al tratamiento, más de la mitad de los pacientes con VCP presentaron un patrón de respuesta anatómico desfavorable; asimismo, los hallazgos basales del OCT orientan en el mismo sentido (menor frecuencia de edema intrarretiniano, mayor frecuencia de líquido subretiniano y desprendimiento del EPR basales).

Esta peor respuesta anatómica a ranibizumab en la VCP ha sido observada también por Cho M et al¹¹⁰; en su estudio, observaron 12 casos de

pacientes con mala respuesta anatómica a ranibizumab que al realizar una angiografía con verde de indocianina, eran diagnosticados de VCP. El 75% de los pacientes eran inicialmente buenos respondedores a ranibizumab. Estos hallazgos han sido también corroborados recientemente por Stangos AN, et al¹¹¹.

No se conocen con exactitud los motivos por los que la respuesta a ranibizumab en la VCP es peor que en otras formas de DMAE exudativa; Hlushchuk R et al⁸⁶, han observado que los antiangiogénicos inhibidores del VEGF son más efectivos para controlar neovasos con escasa madurez, mientras que los neovasos más maduros, habituales en la VCP, serían más difíciles de controlar sólo con los antiVEGF. Estos hallazgos explicarían el bajo porcentaje de desaparición a largo plazo de la formación vascular.

Por otra parte, en la VCP la localización más profunda de la lesión puede hacer que no se alcance una concentración adecuada del fármaco. Este hecho puede justificar la necesidad de más inyecciones; en la serie de Kokame GT et al¹¹², se observa estabilización de la visión, reducción del grosor retiniano y cierre de, tan sólo, el 33% de las lesiones polipoideas con un régimen de inyecciones mensuales de ranibizumab.

En la actualidad, existe cierta controversia acerca del tratamiento más adecuado de la NVC no subfoveal; algunos autores continúan empleando la fotocoagulación con láser de argon con la intención de producir un cierre definitivo de la lesión³⁸.

Las diferencias en las características basales entre los casos de NVC subfoveal y no subfoveal resultan lógicas en gran medida: al no estar afectada la fovea, la agudeza visual es mayor y el grosor retiniano central menor en los casos no subfoveales. Asimismo, al ser lesiones más precoces, el porcentaje de pacientes previamente tratados es significativamente menor.

El comportamiento de la NVC no subfoveal en la dosis de carga es significativamente mejor que en la NVC subfoveal, con un incremento de

agudeza visual superior a 12 letras; al no estar afectada la fóvea con tejido neovascular, es probable que la desaparición del fluido sub o intrarretiniano permitan restablecer una arquitectura foveal normal, permitiendo un aumento de la agudeza visual tan marcado.

Entre las visitas 3 y 12, la agudeza visual desciende de forma similar a lo que ocurre en la NVC subfoveal. En este sentido, es probable que influya la existencia de cuatro casos, tres de ellos con pérdida de agudeza visual superior a 15 letras, con afectación subfoveal en este periodo.

Arias L et al¹¹³, han descrito una mejoría de agudeza visual media de 2 líneas (Snellen) en 15 casos de NVC no subfoveal al año del tratamiento con ranibizumab, con características basales similares a las de nuestro estudio. No se aprecian en su serie, sin embargo, casos de extensión subfoveal de la lesión.

No hemos encontrado que el cambio en la agudeza visual entre las visitas inicial y final sea significativamente diferente entre la NVC subfoveal y no subfoveal; asimismo, en el modelo de regresión lineal, no hemos encontrado que la localización influya significativamente en la agudeza visual final.

En este sentido, hemos encontrado, de forma similar al modelo de regresión lineal efectuado en la serie global, que la composición predominantemente clásica, el menor grosor retiniano inicial y la mayor agudeza visual basal predicen una mayor agudeza visual final.

En la NVC no subfoveal son más frecuentes estas condiciones basales respecto a la NVC subfoveal, lo que justifica que, en el análisis univariable, la localización no subfoveal presente una agudeza visual final significativamente mayor pero no tenga un carácter predictivo en el modelo de regresión lineal.

No hemos encontrado influencia del tamaño de la NVC en la agudeza visual final, a diferencia de lo observado en los estudios pivotales⁸⁸ y en los ensayos clínicos efectuados con TFD¹¹⁴; en estos estudios, los autores observan que, cuánto más grande es la lesión, peor es la respuesta, sugiriendo que influye más el tamaño de la lesión que la composición de la misma. En nuestra serie, sin embargo, hemos observado, probablemente por incluir

lesiones de un tamaño medio inferior a los estudios previamente señalados, una mayor influencia de la composición.

La NVC no subfoveal presenta una media de meses hasta la primera reinyección de ranibizumab significativamente mayor y una media de inyecciones significativamente menor que la NVC subfoveal, probablemente debido a ser una lesión más precoz y, por tanto, mejor respondedora al fármaco. Este hallazgo es compartido en la serie de Arias L et al¹¹³, en la que la media de inyecciones (3,8) es relativamente baja.

Cuatro casos de NVC no subfoveal se han hecho subfoveales a lo largo del seguimiento; dicha tendencia de crecimiento hacia la fovea es típica de las lesiones no subfoveales.

En estos casos de nuestra serie, el crecimiento ha sido muy rápido (entre dos visitas hay cuatro semanas) o bien se ha detectado de forma tardía. En este sentido, es interesante señalar que la monitorización con la valoración cualitativa con un OCT Stratus, tal vez no sea suficiente para asegurar la ausencia de actividad en lesiones no subfoveales, siendo recomendable la realización de angiografía con fluoresceína para un mejor control de la lesión, de una forma más estricta.

Seis casos de la serie (2,1%) han interrumpido el estudio por la aparición de acontecimientos adversos severos; oculares en tres casos y extraoculares en tres casos. Además ha habido cuatro casos de desgarros del EPR asociados al tratamiento con ranibizumab, pero no se ha considerado la interrupción del tratamiento ni la exclusión de los pacientes en estos casos.

En los ensayos clínicos pivotaes MARINA⁶¹ y ANCHOR⁶⁴, los efectos adversos más frecuentes a nivel ocular suelen ser leves y secundarios al procedimiento de inyección intravítrea; es el caso de la hemorragia subconjuntival, la sensación de “moscas volantes” o las molestias oculares inespecíficas. Este tipo de acontecimientos no ha sido registrado en el estudio.

El primer caso descrito fue retirado del estudio por una inflamación ocular severa; es interesante señalar, en este punto, la posible implicación de

la presencia de anticuerpos frente a ranibizumab en el desarrollo de inflamación ocular tras la inyección.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado a partir de un anticuerpo de ratón por técnicas de ingeniería genética. A pesar de que los fragmentos humanos han sido insertados en el anticuerpo monoclonal para reducir la posibilidad de que el sistema inmune del paciente reaccione frente al mismo, algunos pacientes tratados con ranibizumab pueden desarrollar anticuerpos frente a él. En el estudio, MARINA⁶¹, el 6,3% de los sujetos tratados con ranibizumab desarrollaba anticuerpos frente al mismo, frente al 1,1% en el grupo control. En el estudio ANCHOR⁶⁴ el 3,9% de los tratados con ranibizumab a dosis de 0,5mg desarrollaba dichos anticuerpos frente al 0% en el grupo tratado con TFD.

El significado clínico de los anticuerpos frente a ranibizumab es todavía poco claro, aunque en el estudio ANCHOR, se observó que los pacientes que los tienen son más propensos a la inflamación que los que no.

En el segundo caso, existen dudas acerca de si el proceso padecido por el paciente es una endoftalmitis infecciosa o bien una panuveitis inflamatoria aséptica. Respecto a la endoftalmitis, su tasa en la mayoría de estudios, especialmente los más recientes, es muy baja. Existe consenso acerca de las medidas mínimas necesarias para reducir el riesgo de endoftalmitis tras la inyección⁷⁶, uso de espéculo para mantener separados los párpados y de povidona iodada en la superficie ocular y piel de párpados antes de la inyección. Además en esta serie, se han incrementado dichas medidas con el uso de antibioterapia tópica durante 3 días tras el tratamiento, instilación de povidona tópica tras la inyección y empleo del quirófano en todos los casos. Otras medidas adicionales como el uso de antibioterapia tópica unos días antes de la inyección son controvertidas en la actualidad.

El estudio de los acontecimientos adversos sistémicos es de gran importancia en el seguimiento de pacientes tratados con ranibizumab; primero porque la población con DMAE tiene un riesgo cardiovascular más elevado en función de su edad avanzada y de la asociación de la DMAE con la HTA sistémica¹¹⁵. En segundo lugar, porque los anti-VEGF pueden pasar a la

circulación sistémica e inhibir funciones del VEGF extraocular como la reparación de heridas o la formación de nuevos vasos sanguíneos, especialmente en el cerebro y en el corazón en situaciones de isquemia.

En nuestra serie, se han observado dos episodios neurológicos de importancia: un ACV y un AIT, lo que supone una incidencia del 0,7%. Es relevante considerar, además, que uno de los criterios de exclusión de nuestro estudio ha sido la presencia de antecedente de ACV o enfermedad cardiovascular no controlada. Respecto a la relación temporal con la inyección, los dos casos se han producido en personas con edad avanzada e HTA.

En prácticamente todos los estudios con ranibizumab, se han producido casos de ACV, si bien la incidencia de los mismos ha sido bastante similar entre los grupos de pacientes tratados con ranibizumab y los grupos control no tratados con ranibizumab.

Un análisis de seguridad interno del estudio SAILOR¹¹⁶ mostró, sin embargo, que la frecuencia de ACV entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab era de 1,2%, mientras que la de los tratados con 0,3 mg de ranibizumab era de 0,3%. El análisis completo, al año de seguimiento, de los resultados del estudio SAILOR, mostró un aumento de casos de ACV en los pacientes tratados con 0,5 mg, respecto a 0,3 mg, si bien la tasa de eventos era baja y la diferencia no pudo ser confirmada estadísticamente.

Dentro del ensayo SAILOR, sí es muy relevante el hallazgo de que los antecedentes de ACV, arritmia o fallo cardíaco congestivo incrementan significativamente el riesgo de ACV en los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab. Precisamente este subgrupo de pacientes estaba excluido expresamente de nuestra serie.

No hemos registrado en nuestro estudio ningún caso de infarto agudo de miocardio. En este sentido, los ensayos clínicos MARINA, SAILOR y ANCHOR tampoco han registrado diferencias significativas entre los grupos tratados con ranibizumab a distintas dosis y los grupos control, sobre acontecimiento adverso.

A pesar de que en nuestra serie no hemos registrado la presión arterial a los pacientes dentro del protocolo de estudio, no hay evidencia en los estudios

MARINA y ANCHOR de que ranibizumab a dosis de 0,5 mg, se asocie a incrementos de la presión arterial sistólica o diastólica.

Por último, en nuestro estudio no hemos observado ningún caso de hemorragia extraocular severa (como, por ejemplo, digestiva o cerebral). En este sentido, sí que se ha observado un incremento del riesgo tanto en el estudio MARINA⁶¹ (incidencia de 8,8% en los tratados con 0,5 mg de ranibizumab por 5,5% en el grupo control) y en el estudio ANCHOR⁶⁴ (incidencia de 6,4% en los tratados con 0,5 mg de ranibizumab vs 2,1% en los tratados con TFD).

Cuatro casos de RAP han experimentado un desgarro del EPR. A pesar de la incidencia exclusiva del desgarro del EPR entre los casos de RAP, otros autores no han descrito que dicha composición sea un factor de riesgo para el desarrollo de un desgarro del EPR⁹⁹.

La presencia de un desprendimiento seroso del EPR ha actuado como nexo común de tres de los cuatro casos, sugiriendo la relevancia del desprendimiento del EPR unido a una edad avanzada como factores de riesgo para la aparición de un desgarro del mismo¹¹⁷.

La aparición del desgarro del EPR se ha asociado a una pérdida visual significativa excepto en un caso en el que no se ha afectado la fóvea. Sarraf D et al¹¹⁸, han clasificado los desgarros del EPR tras ranibizumab, en función del tamaño y localización de los mismos, observando que el grado IV, desgarros con tamaño superior a un área de disco y afectación subfoveal, implica una baja agudeza visual final y una peor respuesta al tratamiento continuado con ranibizumab.

La atrofia coriorretiniana es un fenómeno poco frecuente en la evolución de la DMAE exudativa en tan sólo 19 casos (7%). El comportamiento visual de los casos que han desarrollado atrofia coriorretiniana ha sido desfavorable con una pérdida visual de más de 5 letras; casi 9 letras peor que el resto de la serie.

Se ha observado discrepancia en este subgrupo entre el mal comportamiento visual y el relativamente satisfactorio comportamiento

anatómico, con reducción en el grosor retiniano y una media de inyecciones ligeramente inferior a la serie global.

La atrofia coriorretiniana probablemente induce una alteración severa en el funcionamiento de la retina, con un impacto similar al que se produce en la atrofia geográfica. Este hecho puede justificar la pérdida visual no asociada a una actividad exudativa significativa. Dicho hallazgo ha sido recientemente sugerido por los autores de los estudios MARINA y ANCHOR que han observado que la atrofia coriorretiniana se asocia significativamente a la pérdida visual⁹³.

CONCLUSIONES

1. La administración de ranibizumab en una pauta flexible de tratamiento ha mejorado significativamente la agudeza visual a los doce meses de seguimiento.
2. Cerca del 95% de los casos evitan la pérdida de más de quince letras y el 12% gana más de 15 letras al final del estudio..
3. El tratamiento con ranibizumab reduce significativamente el grosor retiniano central en todas las visitas respecto a la basal.
4. La media de tratamientos en el estudio ha sido de 5,8 inyecciones de ranibizumab (DE 1,87).
5. La composición angiográfica de NVC predominantemente clásica, implica un mejor pronóstico visual, mientras que el mayor grosor tomográfico y la existencia de tratamientos previos implican un peor pronóstico. Al introducir algunas variables de la visita del tercer mes, se observa que la composición VCP y la presencia de edema intrarretiniano, tienen un carácter predictivo negativo sobre la agudeza visual final.
6. Más del 75% de los casos han tenido un comportamiento anatómico favorable; especialmente asociada a la composición de NVC predominantemente clásica y el RAP, mientras que la existencia de líquido subretiniano en el OCT inicial y el incremento de edad se asocian a una respuesta anatómica desfavorable.
7. El estadio de RAP influye significativamente en la agudeza visual en la visita final. La agudeza visual empeora ligeramente en las lesiones tipo VCP. El comportamiento de la NVC no subfoveal ha sido similar al de la subfoveal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marticorena J, Gómez-Ulla F, Lago JR. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. En: Mones J, Gómez-Ulla F. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona, Prous Science, 2005; 29-41.
2. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, et al. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2000;342:483-492.
3. Miller DG, Singerman LJ. Vision loss in younger patients: a review of choroidal neovascularization. Optom Vis Sci 2006;83:316-325.
4. Rosenfeld PJ, Martidis A, Tennant MTS. Age-related macular degeneration. En: Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Philadelphia, Mosby/Elsevier;2009:658-673.
5. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: The Rotterdam Study. Arch Ophthalmol 1998;116:653-658.
6. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1984;102:1640-1642.
7. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol 2004;122:564-572.
8. Klein R, Klein B, Tomany S, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. Ophthalmology 2002;109:1767-1779.
9. Age-related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study. Ophthalmology 2000;107:2224-2232.
10. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. Ophthalmology 2003;110:25-33.
11. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116:1646-1651.

12. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27:269-275.
13. Ross RJ, Verma V, Rosenberg KI, et al. Genetic markers and biomarkers for age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol* 2007;2:443-457.
14. Klein R, Peto T, Bird A, et al. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:486-495.
15. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276:1141-1146.
16. Snellen EL, Verbeek AL, van den Hoogen GW, et al. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:368-371.
17. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
18. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
19. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353-363.
20. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1474-1485.
21. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-858.
22. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983-985.
23. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2001;106:148-156.
24. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory

- neovascularisation via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113:1040-1050.
25. Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;193:631-638.
26. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, et al. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 1992;267:26031-26037.
27. Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab rev* 1997;13:37-50.
28. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803.
29. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;3:669-676.
30. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, et al. Purification and NH₂-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990;50:1774-1778.
31. Harhaj NS, Antonetti DA. Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1206-1237.
32. Wells JA, Murthy R, Chibber R, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366.
33. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-1934.
34. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-970.
35. Baffi J, Byrnes G, Chan CC, et al. Choroidal neovascularization in the rat induced by adenovirus mediated expression of vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3582-3589.

36. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five years results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994;112:500-509.
37. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: the influence of initial lesion size and initial visual acuity. Arch Ophthalmol 1994;112:480-488.
38. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Disponible en www.serv.es.
39. Arias L, Mones, J. Terapia Fotodinámica. En: Mones J, Gómez-Ulla F. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona, Prous Science, 2005; 29-41.
40. Treatment of AMD with PDT Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in AMD with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345.
41. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – VIP Report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560.
42. Reichel E, Berrocal AM, Kroll AJ, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999;106:1908-1914.
43. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-2816.
44. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. J Exp Med 2003;198:483-489.
45. Dong J, Grunstein J, Tejada M, et al. VEGF-null cells require PDGFR alpha signaling-mediated stromal fibroblast recruitment for tumorigenesis. EMBO J 2004;23:2800-2810.

46. Baca M, Presta LG, O'Connor SJ, et al. Antibody humanization using monovalent phage display. *J Biol Chem* 1997;272:10678-10684.
47. Jackson TL, Antcliff RJ, Hillenkamp J, et al. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2141-2146.
48. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125 I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-544.
49. Chen Y, Wessmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293:865-881.
50. Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control* 2002;9:152-166.
51. Raghavan M, Bjorkman PJ. Fc receptors and their interactions with immunoglobulins. *Annu Rev cell Dev Biol* 1996;12:181-220.
52. Spaide RF, Laid K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-390.
53. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
54. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-372.
55. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
56. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-346.

57. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-733.
58. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, et al. Maximum tolerated dose if a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1048-1053.
59. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006;113:633-642.
60. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, et al. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:623-632.
61. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
62. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-1875.
63. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460-1469.
64. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
65. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
66. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583.

67. Schmidt-Erfurth U, Eldem D, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-819.
68. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
69. Holz FG, Amoaku W, Donate J. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011;118:663-671.
70. Bancato R, Tremolada G. Tomografía óptica de coherencia en la degeneración macular asociada a la edad. En: Mones J, Gómez-Ulla F. *Degeneración Macular Asociada a la Edad*. Barcelona, Prous Science, 2005; 29-41.
71. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:627-637.
72. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology* 2009;116:S15-23.
73. Dadgostar H, Ventura ACM, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1740-1747.
74. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
75. Macular Photocoagulation Study Group (MPS). Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-1257.
76. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravenous injections. *Retina* 2004;24:699-705.

77. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-1739.
78. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:831-837.
79. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmology* 2009;148:409-413.
80. Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, et al. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95:386-390.
81. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; Feb 4 (epub ahead of print).
82. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-412.
83. Levine JP, Marcus I, Sorenson JA, et al. Macular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration after stabilization with anti-angiogenic therapy. *Retina* 2009;29:1074-1079.
84. Gupta OP, Schienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010;117:2134-2140.
85. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:26-30.
86. Hluschchuk R, Baum O, Gruber G, et al. The synergistic action of a VEGF-receptor tyrosine-kinase inhibitor and a sensitizing PDGF-receptor blocker depends upon the stage of vascular maturation. *Microcirculation* 2007;14:813-825.

87. Postelmans L, Pasteels B, Coquelet P, et al. Severe pigment epithelial alterations in the treatment area following photodynamic therapy for classic choroidal neovascularization in young females. *Am J Ophthalmol* 2004;138:803-808.
88. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-252.
89. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-857.
90. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. TAP and VIP report no.1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:403-418.
91. Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116(10 Suppl):S15-S23.
92. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2012;96:14-20.
93. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology* 2011;118:523-530.
94. Framme C, Panagakos G, Birngruber R. Effects on choroidal neovascularization after anti-VEGF upshot using intravitreal ranibizumab as determined by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1671:1676.
95. Lux A, Llacer H, Heussen FMA, et al. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1318-1322.
96. Bolz M, Simader C, Ritter M, et al. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94:185-189.

97. Einwallner E, Ahlers C, Golbaz I, et al. Neovascular age-related macular degeneration under anti-angiogenic therapy: subretinal fluid is a relevant prognostic parameter. *Ophthalmologe* 2010;107:158-164.
98. Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, et al. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3417-3424.
99. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, et al. Intravitreal ranibizumab (lucentis) in the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1165-1171.
100. Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D, et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina* 2009;29:536-544.
101. Lo Giudice G, Gismondi M, De Belvis V, et al. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:949-945.
102. Saito M, Shiragami C, Shiraga F, et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2008;146:935-941.
103. Rouvas AA, Papakostas TD, Ladas ID et al. Enlargement of the hypofluorescence post photodynamic therapy treatment spot alter a combination of photodynamic therapy with and intravitreal injection of bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:315-318.
104. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Treat and extend dosing of intraviteal antivascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization / retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424-1431.
105. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP Stage on visual outcome. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:783-788.
106. Lai TY, Chan WM, Liu DT, et al. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1877-1880.

107. Montero JA, Fernandez MI, Gomez-Ulla f, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:448-451.
108. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Sanabria MR, et al. Efficacy of intravitreal and periocular triamcinolone associated with photodynamic therapy for treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2009;93:166-170.
109. Reche-Frutos J, Calvo-Gonzalez C, Donate-Lopez J, et al. Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:645-648.
110. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneratin secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:70-78.
111. Stangos AN, Gandhi JS, Nair.Sahni J, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2010;150:666-673.
112. Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy : an interim 6-month report. *Br J Ophthalmol* 2009; Sep 22 (epub ahead of print).
113. Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, et al. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naïve nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29:1444-1449.
114. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group, verteporfin in photodynamic therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;136:407-418.
115. Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Wether W, et al. Annual rates of arterial thromboemolic events in Medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2007;114:2174-2178.

116. "Dear Doctor" letter. Genentech Inc. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/healthcare-provider-letter.pdf>. Accessed September 27, 2008.
117. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: and old problem in a new era. *Retina* 2007;27:523-534.
118. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, et al. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina* 2010;30:1039-1045.

ANEXO I

SHORT COMMUNICATIONS & CASE REPORTS

Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy

J. RECHE-FRUTOS, C. CALVO-GONZALEZ, J. DONATE-LOPEZ, J. GARCIA-FEIJOO, M. LEILA, J. GARCIA-SANCHEZ

Hospital Clinico Universitario San Carlos, Madrid - Spain

PURPOSE. To assess the short-term anatomic effect of intravitreal ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy.

METHODS. All patients had undergone a full ophthalmic examination. A monthly injection of ranibizumab was performed for 3 months. Indocyanine angiography (ICG) and optical coherence tomography (OCT) were performed 1 month after the third-month ranibizumab injection.

RESULTS. Polyps disappeared on ICG angiography in 9 out of 13 lesions (69.2%). Retinal thickness diminished significantly on OCT ($p=0.02$). In our series we noticed a significant reduction of the percentage of patients presenting with subretinal fluid ($p=0.02$) and pigment epithelium detachment between the initial and final visits (0.016). In addition, we noticed that BCVA increased significantly ($p=0.02$).

CONCLUSIONS. Monthly intravitreal injection of ranibizumab for 3 months has a short-term beneficial anatomic effect. (Eur J Ophthalmol 2008; 18: 645-8)

KEY WORDS. Polypoidal choroidal vasculopathy, Ranibizumab, Optical coherence tomography, Indocyanine green angiography

Accepted: March 18, 2008

INTRODUCTION

Whether polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) represents abnormal vessels from the choroidal circulation or neovascularization from choriocapillaris is debated (1). Various studies corroborated the fact that vascular endothelial growth factor (VEGF) could be an etiologic agent in the pathogenesis of this disease (2, 3).

Recently, Gomi et al (4) published the results of a series of 11 patients with PCV treated with bevacizumab, in which only a single polypoid lesion was obliterated at 3 months following the injection, in addition to increased frequency of reappearance of subretinal fluid (SRF) and pigment epithelium detachment (PED) on OCT.

The aim of this study is to evaluate the short-term efficacy and safety of ranibizumab in treating PCV.

METHODS

This retrospective study included patients with symptomatic PCV not treated previously who had macular involvement defined as the presence of SRF or intraretinal edema on OCT. Patients with demonstrated areas of leakage on fluorescein angiography (FA) not corresponding with the presence of polyps in these areas on indocyanine green angiography (ICG) were excluded owing to suspicion of choroidal neovascularization (CNV).

Patients received a monthly injection of 0.05 mL ranibizumab for 3 months. Patients have been followed up monthly. All follow-up visits included determination of best-corrected visual acuity (BCVA) and examination to measure the central thickness of the neurosensory retina on OCT.

ANEXO II

ORIGINAL ARTICLE

Ranibizumab in retinal angiomatous proliferation (RAP): influence of RAP stage on visual outcome

Juan Reche-Frutos¹, Cristina Calvo-Gonzalez¹, Silvia Pérez-Trigo¹, Cristina Fernandez-Perez², Juan Donate-Lopez¹, Julian Garcia-Feijoo¹

¹Ophthalmology Department, Hospital Clinico San Carlos, Madrid - Spain

²Hospital Clinico San Carlos, Madrid - Spain

PURPOSE. To evaluate the influence of retinal angiomatous proliferation (RAP) stage on visual and anatomic outcome after ranibizumab (Lucentis®).

METHODS. This was a prospective study on consecutively diagnosed RAP eyes at the Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography (OCT) are performed monthly. Indocyanine green angiography (ICG) and fluorescein angiography (FA) are performed at baseline and every 3 months thereafter. A starting dose of a monthly ranibizumab injection in the first 3 months is followed by retreatment in case of intraretinal edema, subretinal fluid, or pigment epithelium detachment (PED) in OCT, increased leakage in FA, or a hot spot in ICG.

RESULTS. A total of 53 eyes from 49 patients were included. The mean change in BCVA at 12 months was +7.3, +0.83, and -2.1 letters in stages IIA (21 cases), IIB (18 cases), and III (14 cases), respectively. After adjusting the change in BCVA according to baseline BCVA, β coefficient was -6.012 letters ($p=0.025$) in stage IIB and -9.762 letters ($p=0.003$) in stage III vs stage IIA. Four cases had a retinal pigment epithelium tear after injection of ranibizumab.

CONCLUSIONS. Patients in stage II without PED have a better visual and anatomic evolution than patients in stage II with PED and stage III.

KEY WORDS. Indocyanine green angiography, Optical coherence tomography, Ranibizumab, Retinal angiomatous proliferation, Retinal pigment epithelium tear

Accepted: February 28, 2011

INTRODUCTION

Retinal angiomatous proliferation (RAP) is a well-established variant of age-related macular degeneration (AMD), characterized by initial extrafoveal location, onset at an older age, and marked susceptibility to bilaterality (1).

Regardless of its possible retinal (2, 3) or choroidal (4, 5) origin, 3 disease stages have been described: stage I, intraretinal lesion; stage II, involving the subretinal space, with detachment of the retinal pigment epithelium (RPE) absent (IIA) or present (IIB); and stage III, associated with choroidal neovascularization (CNV) (6).

Retinal angiomatous proliferation has been traditionally considered to be a lesion with a poor prognosis (6). In this

regard, laser photocoagulation (7) and photodynamic therapy (PDT) (8) have been tested, generally obtaining poorly satisfactory results.

Although PDT in combination with intravitreal use of triamcinolone (9) stabilized visual acuity at 12 months, increase in intraocular pressure (IOP) or cataract may occur. Ranibizumab (Lucentis, Novartis, Basel, Switzerland) is a recombinant humanized monoclonal antibody fragment that blocks all active isoforms of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A). Ranibizumab has been shown to be effective for the treatment of all angiographic types of CNV secondary to exudative ARMD (10).

Some authors have recently published the results of the treatment of RAP with ranibizumab (11, 12) and bevac-

ANEXO III

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le solicita participar en este estudio promovido por los oftalmólogos del Servicio de Retina del hospital Clínico San Carlos. En este estudio se evaluará la eficacia de ranibizumab (lucentis) en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa que le ha sido diagnosticada. Tanto el fármaco empleado como su forma de utilización seguirán en todo momento las indicaciones establecidas en la correspondiente ficha técnica.

Antes de que tome ninguna decisión al respecto, es imprescindible que sepa por qué se lleva a cabo esta investigación, qué supone para usted su participación y qué posibles molestias o riesgos pueden derivarse. Lea esta información y tómese todo el tiempo necesario.

¿Cuál es el fundamento y el objetivo de este estudio?

Usted ha sido diagnosticado de Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa; en esta enfermedad, se produce el crecimiento de una estructura formada por neovasos, en el centro de la retina, lo que produce una pérdida rápida y severa de agudeza visual.

Desde Julio de 2007, se encuentra aprobado en España el fármaco Lucentis (ranibizumab), indicado para el tratamiento de todos los subtipos de DMAE exudativa. Los ensayos clínicos realizados han mostrado que ranibizumab es útil para evitar la pérdida visual severa asociada a la enfermedad, siendo superior al tratamiento aprobado hasta el momento (Terapia Fotodinámica con visudyne).

Usted, por tanto, va a recibir un tratamiento autorizado, dentro de su indicación. Según la ficha técnica del fármaco, aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, se recomienda una fase de tres inyecciones consecutivas de ranibizumab con carácter mensual, seguidas de una fase de seguimiento con visitas mensuales en las que se le retratará, según criterios anatómicos o visuales.

El objetivo de este estudio es analizar la eficacia de ranibizumab en DMAE exudativa, dentro de su uso habitual.

¿Es necesario que participe?

Su participación es absolutamente voluntaria. Si decide intervenir, deberá firmar este documento de consentimiento. Podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si decide no participar, ello no mermará bajo ningún concepto la asistencia clínica futura ni la calidad del tratamiento.

¿Cómo se efectuará el estudio?

En este estudio, todos los pacientes son tratados de acuerdo a la ficha técnica del fármaco. Se reciben tres inyecciones de ranibizumab en los primeros tres meses, seguida de revisiones con carácter mensual, en las que, en caso de empeoramiento anatómico, asociado o no a pérdida visual, se indica una nueva reinyección.

En cada visita se determina la agudeza visual de lejos, se realiza una fotografía de la retina y una tomografía de coherencia óptica. En la visita inicial y eventualmente en las siguientes, se realiza una angiografía con contraste. Estas exploraciones se realizan siguiendo las recomendaciones de las principales guías terapéuticas. La participación en el estudio no implica, por tanto, la realización de exploraciones adicionales que puedan suponer un riesgo o una molestia para usted.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios, los riesgos y las molestias derivadas de mi participación?

Dado que el estudio pretende analizar la eficacia y seguridad de un fármaco ya aprobado en la DMAE exudativa y su forma de empleo es la

indicada en su ficha técnica, no existen riesgos adicionales por la participación en el estudio.

Respecto a la inyección de ranibizumab, la administración de un fármaco intraocular lleva asociados unos posibles riesgos que, si bien su frecuencia es baja, pueden ser potencialmente peligrosos y requerir tratamiento urgente.

Las complicaciones más graves asociadas a la inyección intraocular de estos fármacos: infección ocular (endoftalmitis), desprendimiento de retina, formación de catarata o aumento de la presión intraocular.

Para reducir la incidencia de dichas complicaciones, la inyección se lleva a cabo en un ambiente estéril, en una sala de quirófano y se realiza previamente una exploración detallada del fondo de ojo en cada visita.

¿Se tratará de manera confidencial la información recogida en el estudio?

Durante el estudio, se recogerán datos sobre su estado de salud, la fecha de nacimiento y los resultados de las exploraciones. Esta información se procesará y registrará en un soporte informático. Sus datos personales se tratarán de forma rigurosamente confidencial. Los resultados del estudio pueden ser publicados en una revista científica pero sin desvelar su identidad.

Yo:

(poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con la información facilitada.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

ANEXO IV

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lucentis 10 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 10 mg de ranibizumab. Cada vial contiene 2,3 mg de ranibizumab en 0,23 ml de solución.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución acuosa estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lucentis está indicado en adultos para:

- el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).
- el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).
- el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana) (ver sección 5.1). (*)

4.2 Posología y forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para vía intravítrea.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Tratamiento de la DMAE exudativa

En la DMAE exudativa, la dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada mensualmente en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml.

El tratamiento con Lucentis se inicia con una fase de carga, que consiste en una inyección al mes durante tres meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento en la cual se deberá controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente. Si el paciente experimenta una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras (ETDRS o equivalente a una línea Snellen), se le deberá administrar Lucentis. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Tratamiento de la afectación visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR (ver también sección 5.1)

La dosis recomendada de Lucentis es 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta alcanzar la agudeza visual máxima, es decir, hasta que la agudeza visual de los pacientes es estable durante tres controles mensuales consecutivos realizados durante el tratamiento con ranibizumab. Si no hay ninguna mejora en la agudeza visual en el transcurso de las primeras tres inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento.

A partir de ese momento se debe controlar la agudeza visual de los pacientes mensualmente.

El tratamiento se reanuda cuando el control indique una pérdida de agudeza visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR. Entonces deben administrarse inyecciones mensuales hasta alcanzar nuevamente una agudeza visual estable durante tres controles mensuales consecutivos (lo que implica un mínimo de dos inyecciones). El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 1 mes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en EMD y en edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR)

Existe alguna experiencia con Lucentis administrado concomitantemente con fotocoagulación con láser (ver sección 5.1). Cuando se administren en el mismo día, Lucentis debe administrarse como mínimo 30 minutos después de la fotocoagulación con láser. Lucentis puede administrarse en pacientes que han recibido fotocoagulación con láser previamente.

Forma de administración

Como en todos los medicamentos para uso parenteral, antes de la administración de Lucentis se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Antes del tratamiento, se debe instruir al paciente en la autoadministración de gotas antimicrobianas (cuatro veces al día durante 3 días, antes y después de cada inyección).

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.4). Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, y se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Para la información relativa a la preparación de Lucentis, ver sección 6.6.

La aguja de inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la

cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

Información adicional sobre grupos de población especiales

Insuficiencia hepática

Lucentis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesaria ninguna consideración especial en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Lucentis en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en estas subpoblaciones.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe experiencia limitada en pacientes con EMD mayores de 75 años.

Raza

La experiencia adquirida con el tratamiento es limitada en grupos distintos a los Caucásicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con Lucentis es únicamente para inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO (ver sección 4.8). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la terapia con Lucentis administrada en los dos ojos de forma concurrente. Si se lleva a cabo el tratamiento bilateral a la vez, esto podría conllevar un incremento de la exposición sistémica, lo cual podría aumentar el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Como ocurre con todas las proteínas de uso terapéutico, hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros agentes anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (sistémicos u oculares).

La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- una presión intraocular de ≥ 30 mmHg;
- una rotura retiniana;
- una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es $\geq 50\%$ del área total de la lesión;
- cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con Lucentis se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadíos 3 ó 4.

Sólo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Lucentis en pacientes diabéticos con un HbA1c por encima del 12% e hipertensión no controlada.

Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD y edema macular debido a OVR que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Dado que tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) existe un riesgo potencial de acontecimientos tromboembólicos arteriales, se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes (ver sección 4.8).

Existe experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con episodios previos de OVR y de pacientes con oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) y oclusión de la vena central retiniana (OVCR) isquémicas. No se recomienda el tratamiento en pacientes con OVR que presentan signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Para el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Lucentis en la DMAE exudativa, ver sección 5.1.

Para el uso conjunto de fotocoagulación con láser y Lucentis en EMD y ORVR, ver secciones 4.2 y 5.1.

4.6 Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazos. Los estudios en monos cinomolgos no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrional/fetal (ver sección 5.3). La exposición sistémica a ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico. Por ello ranibizumab no se deberá usar durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo.

Lactancia

Se desconoce si Lucentis se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el uso de Lucentis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de tratamiento con Lucentis puede producir alteraciones visuales transitorias, que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten estos signos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichas alteraciones visuales transitorias remitan.

4.8 Reacciones adversas

Población con DMAE exudativa

En DMAE exudativa en los tres ensayos fase III un total de 1.315 pacientes constituyeron la población de seguridad con una exposición a Lucentis de 24 meses y 440 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg.

Los efectos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección incluyeron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.4).

Otros acontecimientos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis incluyeron inflamación intraocular y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

En los tres ensayos fase III en DMAE exudativa controlados FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) y FVF3192g (PIER), los efectos adversos listados a continuación ocurrieron con una frecuencia superior (como mínimo 2 puntos porcentuales) en los pacientes que recibieron el tratamiento con Lucentis 0,5 mg respecto a los que recibieron el tratamiento control (tratamiento simulado (*sham*) o TFD con verteporfina). Por ello fueron considerados reacciones adversas potenciales. Los datos de seguridad que se describen a continuación también incluyen todos los efectos adversos (como mínimo en 0,5 puntos porcentuales de pacientes) con sospecha de estar al menos potencialmente relacionados con el

procedimiento de inyección o con el medicamento, en el análisis combinado de los 440 pacientes de los grupos de tratamiento que recibieron 0,5 mg en DMAE exudativa.

Población con EMD

La seguridad de Lucentis se ha estudiado en un ensayo clínico controlado con tratamiento simulado (sham) de un año (RESOLVE) y en un ensayo clínico controlado con láser de un año (RESTORE) llevados a cabo en 102 y 235 pacientes respectivamente con afectación visual debida a EMD tratados con ranibizumab (ver sección 5.1). El acontecimiento de infección de las vías urinarias, en la categoría frecuentes, cumplió con los criterios de reacción adversa según la tabla siguiente; por lo demás, los acontecimientos oculares y no oculares en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos con DMAE exudativa.

Población con OVR

La seguridad de Lucentis se ha estudiado en dos ensayos clínicos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE), llevados a cabo en 264 y 261 pacientes con afectación visual debida al edema macular secundario a ORVR y OVCR respectivamente, tratados con ranibizumab (ver sección 5.1). Los acontecimientos oculares y no oculares en los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos de DMAE exudativa.

Los efectos adversos se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Infecciones e

infestaciones

Muy frecuentes

Nasofaringitis

Frecuentes

Infección de las vías urinarias*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes Anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes Cefalea

Trastornos oculares

Muy frecuentes Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.

Frecuentes Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.

Poco frecuentes Ceguera, endoftalmitis, hipopion, hipema,

queratopatía, adhesión del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Artralgia

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes Aumento de la presión intraocular

* observado sólo en población con EMD

Reacciones adversas de clase terapéutica: En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de hemorragias no oculares, un efecto adverso potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales. En los ensayos clínicos con Lucentis se observó una incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en pacientes con DMAE, EMD y OVR y no hubo ninguna diferencia destacable entre los grupos tratados con ranibizumab comparado con el control.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental procedentes de los ensayos clínicos en DMAE exudativa y de los datos post-comercialización. Las reacciones adversas que se asociaron a estos casos notificados fueron aumento de la presión intraocular, ceguera transitoria, agudeza visual reducida, edema corneal, dolor corneal y dolor ocular. En caso de sobredosis, se deberá realizar un seguimiento y tratamiento de la presión intraocular, si el médico lo considera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineovascularización, código ATC: S01LA04

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad o a la afectación visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a OVR.

Tratamiento de la DMAE exudativa

En la DMAE exudativa, la eficacia y seguridad clínicas de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 24 meses de duración, en pacientes con DMAE neovascular. En estos ensayos fueron reclutados un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 con control).

En el ensayo FVF2598g (MARINA), 716 pacientes con neovascularización coroidea

(NVC) mínimamente clásica u oculta sin componente clásico recibieron inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg (n=238) ó 0,5 mg (n=240) o inyecciones simuladas (n=238) una vez al mes.

En el ensayo FVF2587g (ANCHOR), 423 pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas recibieron: 1) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,3 mg una vez al mes y TFD simulada (n=140); 2) inyecciones intravítreas de Lucentis 0,5 mg una vez al mes y TFD simulada (n=140); o 3) inyecciones intravítreas simuladas y TFD activa con verteporfina (n=143). La TFD simulada o con verteporfina activa se aplicó con la inyección de Lucentis inicial y posteriormente cada 3 meses si la angiografía fluoresceínica mostraba persistencia o recurrencia de la exudación vascular.

En las Tablas 1, 2 y en la Figura 1 se resumen los resultados clave.

Tabla 1 Resultados al Mes 12 y al Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA)

Medida del resultado	Mes	Tratamiento simulado o sham (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	62%	95%
	Mes 24	53%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	5%	34%
	Mes 24	4%	33%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mes 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

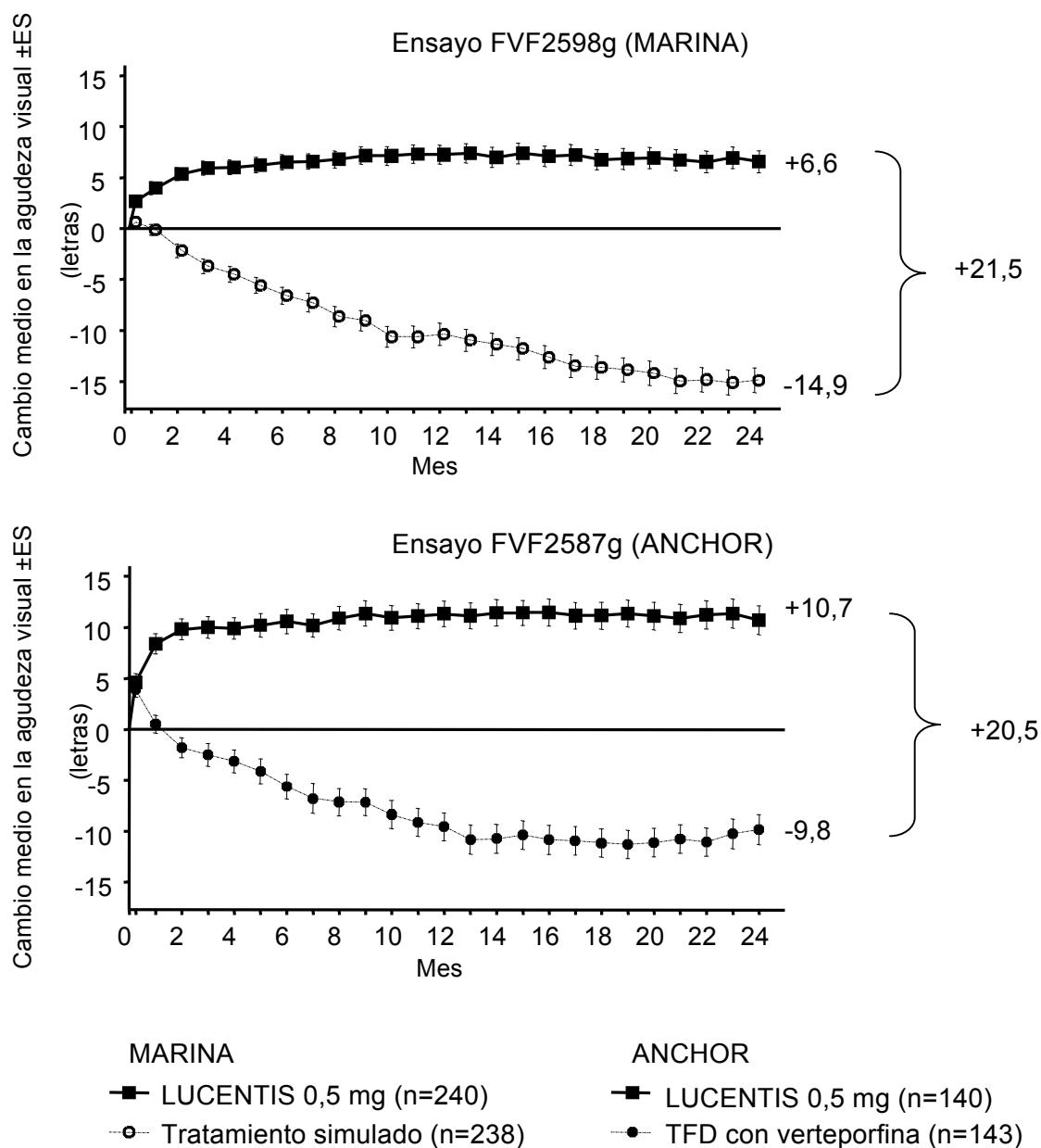
^a p<0,01

Tabla 2 Resultados al Mes 12 y al Mes 24 en el ensayo FVF2587g (ANCHOR)

Medida del resultado	Mes	TFD con verteporfina (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Pérdida de <15 letras de agudeza visual (%) ^a (mantenimiento de la visión, variable primaria)	Mes 12	64%	96%
	Mes 24	66%	90%
Ganancia de ≥15 letras de agudeza visual (%) ^a	Mes 12	6%	40%
	Mes 24	6%	41%
Cambio medio en la agudeza visual (letras) (desviación estándar) ^a	Mes 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mes 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Figura 1 Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el Mes 24 en el ensayo FVF2598g (MARINA) y el ensayo FVF2587g (ANCHOR)



Los resultados de ambos ensayos indicaron que el tratamiento continuado con ranibizumab también puede ser beneficioso en pacientes que perdieron ≥ 15 letras de agudeza visual mejor corregida (AVMC) en el primer año de tratamiento.

No se ha estudiado el uso de Lucentis después de 36 meses.

El ensayo FVF3192g (PIER) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con

tratamiento simulado o sham, que fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Lucentis en 184 pacientes con todas las formas de DMAE neovascular. Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg (n=60) ó 0,5 mg (n=61) de Lucentis o inyecciones simuladas (sham) (n=63) una vez al mes, en 3 dosis consecutivas, seguido de la administración de una dosis una vez cada 3 meses. A partir del Mes 14 del ensayo, se permitió a los pacientes tratados con inyecciones simuladas (sham) pasar a recibir ranibizumab, y a partir del Mes 19 fueron posibles tratamientos más frecuentes. Los pacientes tratados con Lucentis en el ensayo PIER recibieron un promedio de 10 tratamientos.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la agudeza visual al cabo de 12 meses comparado con la basal. En general, tras un incremento inicial en la agudeza visual (después de la dosificación mensual), la agudeza visual de los pacientes disminuyó con la dosis trimestral, volviendo al valor basal en el Mes 12 y este efecto se mantuvo al Mes 24 en la mayoría de los pacientes tratados con ranibizumab (82%). Los datos de un número limitado de sujetos que tras más de un año de haber recibido tratamiento simulado pasaron a recibir ranibizumab, sugirieron que el inicio temprano del tratamiento puede asociarse a una mejor conservación de la agudeza visual.

Los datos obtenidos de un ensayo abierto (PROTECT) llevado a cabo en 32 pacientes seguidos durante 9 meses que evaluó la seguridad de la administración de TFD con verteporfina y Lucentis 0,5 mg en el mismo día, mostraron que la incidencia de inflamación intraocular después del tratamiento inicial fue del 6,3% (2 de 32 pacientes).

En ambos ensayos MARINA y ANCHOR, la mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente, medidos según las puntuaciones del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25). Las diferencias entre Lucentis 0,5 mg y los dos grupos control fueron evaluadas con valores de p comprendidos en el rango de 0,009 a <0,0001.

Tratamiento de la afectación visual debida a EMD

La eficacia y seguridad de Lucentis se han evaluado en dos ensayos aleatorizados,

doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 12 meses de duración, en pacientes con afectación visual debida al edema macular diabético. En estos ensayos fueron reclutados un total de 496 pacientes (336 con tratamiento activo y 160 con control), la mayoría tenían diabetes tipo II, 28 pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes tipo I.

En el ensayo de fase II D2201 (RESOLVE), 151 pacientes fueron tratados con ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o con tratamiento simulado (n=49) mediante inyecciones intravítreas mensuales hasta alcanzar los criterios de interrupción del tratamiento predefinidos. La dosis de ranibizumab inicial (0,3 mg o 0,5 mg) podía ser doblada en cualquier momento durante el estudio tras la primera inyección. La fotocoagulación con láser se permitió como tratamiento de rescate desde el Mes 3 en ambos brazos de tratamiento. El estudio tenía dos partes: una parte exploratoria (los primeros 42 pacientes analizados al Mes 6) y una parte confirmatoria (los restantes 109 pacientes analizados al Mes 12).

Los resultados clave de la parte confirmatoria del estudio (2/3 de los pacientes) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados al Mes 12 en el estudio D2201 (RESOLVE) (población global del estudio)

Medida del resultado	Ranibizumab (grupos combinados) (n=102)	Tratamiento simulado (sham) (n=49)
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 comparado con el inicio ^a (letras) (desviación estándar) (variable primaria)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 ^a (letras) (desviación estándar)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Ganancia de ≥ 10 letras en	60,8	18,4

AVMC (%) al Mes 12 ^a		
Ganancia de ≥ 15 letras en AVMC (%) al mes 12	32,4	10,2
valor p	0,0043	

^a p<0,0001

En el ensayo de fase III D2301 (RESTORE), se aleatorizaron 345 pacientes con afectación visual debida a edema macular para recibir o bien inyección intravítrea de ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (n=116), o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados (n=118), o inyección simulada y fotocoagulación con láser (n=111). El tratamiento con ranibizumab se inició con inyecciones intravítreas mensuales y continuó hasta que la agudeza visual era estable durante un mínimo de tres controles mensuales consecutivos. El tratamiento se reiniciaba cuando se observaba una reducción de la AVMC debida a progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se aplicaba al inicio en el mismo día, como mínimo 30 minutos antes de la inyección de ranibizumab, y después según necesidad basándose en los criterios ETDRS.

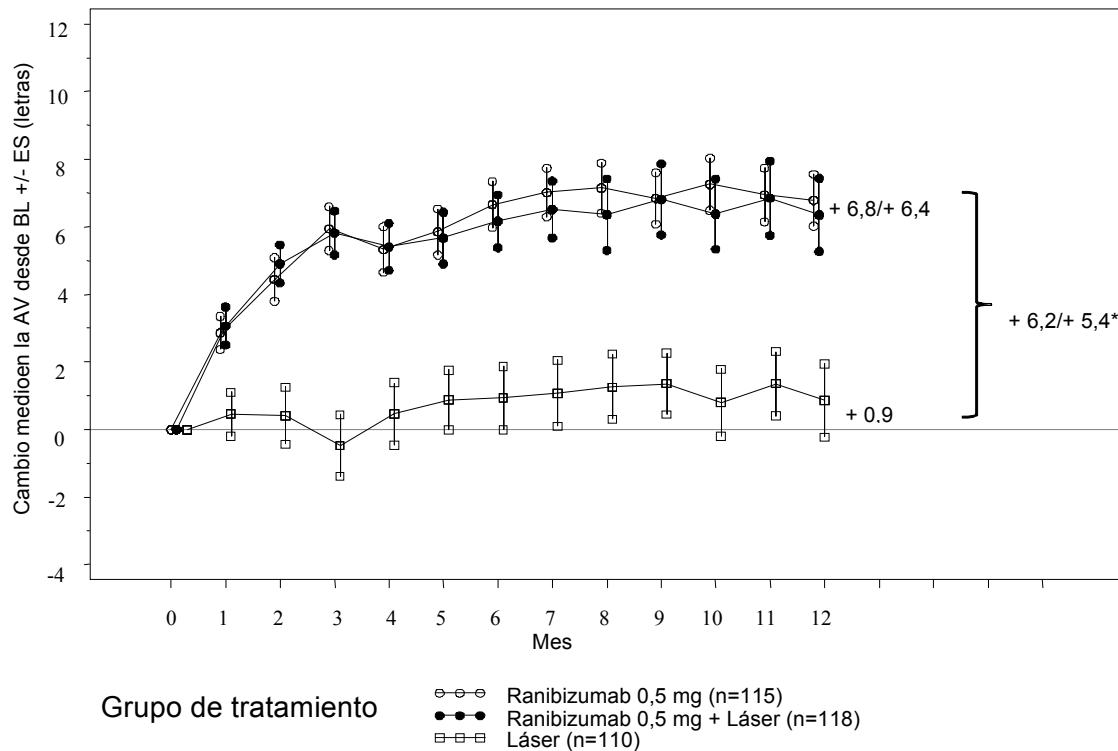
En la Tabla 4 y la Figura 2 se resumen los resultados clave.

Tabla 4 Resultados al Mes 12 en el estudio D2301 (RESTORE)

Medida del resultado comparado con el valor inicial	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Láser n=118	Láser n=110
Cambio medio en la AVMC desde el Mes 1 al Mes 12 ^a (\pm desviación estándar)	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Ganancia de ≥ 10 letras o AVMC $\geq 84^a$ (%)	37,4	43,2	15,5
Ganancia de ≥ 15 letras o AVMC ≥ 84 (%)	22,6	22,9	8,2
valor p	0,0032	0,0021	

^a p<0,0001

Figura 2 Cambio medio en la agudeza visual en el tiempo desde el inicio, en el estudio D2301 (RESTORE)



BL=valor inicial; ES= error estándar de la media

* Diferencia de medias de mínimos cuadrados, $p < 0,0001/0,0004$ basado en el test bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel

El efecto fue consistente en la mayoría de subgrupos. Sin embargo, sujetos con una AVMC bastante buena al inicio (>73 letras) y con un edema macular con un grosor de la retina central de $<300 \mu\text{m}$, no parecían beneficiarse del tratamiento con ranibizumab comparado con la fotocoagulación con láser.

La mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente en lo que respecta a las funciones más relacionadas con la visión, medidos según las puntuaciones del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25). Para las otras subescalas de este cuestionario no pudieron establecerse diferencias ligadas al tratamiento. La diferencia entre Lucentis 0,5 mg y el grupo control fue evaluada con valores de p de 0,0137 (ranibizumab monoterapia) y de 0,0041 (ranibizumab+láser)

para la puntuación compuesta del VFQ-25.

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una disminución continua en el edema macular medido según el grosor de la retina central (CRT).

Tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a OVR

La seguridad y eficacia clínicas de Lucentis en pacientes con afectación visual debida al edema macular secundario a OVR se han evaluado en los ensayos BRAVO y CRUISE, controlados, aleatorizados, doble ciego que reclutaron sujetos con ORVR (n=397) y con OVCR (n=392), respectivamente. En ambos ensayos, los sujetos recibieron o bien ranibizumab intravítreo 0,3 mg o 0,5 mg o inyecciones simuladas. Después de 6 meses, los pacientes en los grupos control con inyección simulada se cambiaron a ranibizumab 0,5 mg. En el ensayo BRAVO, se permitió la fotocoagulación con láser como rescate en todos los grupos desde el Mes 3.

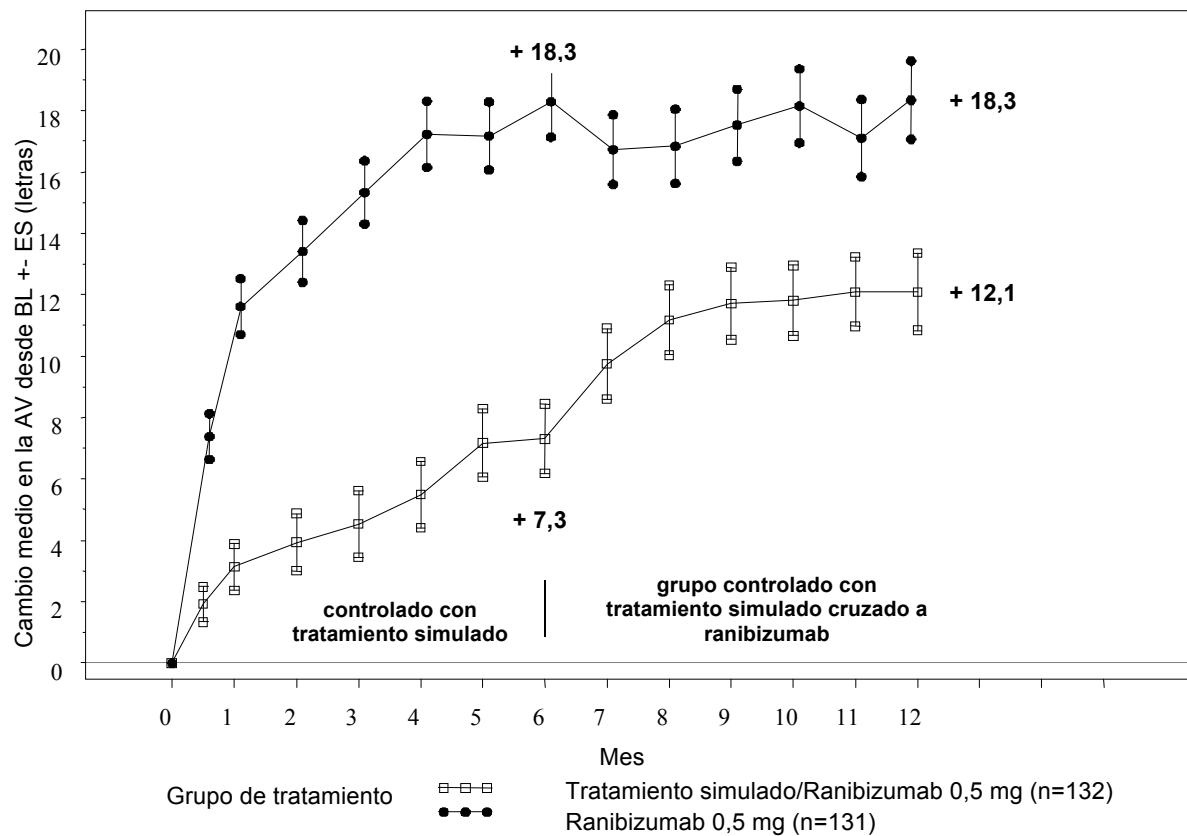
En las Tablas 5 y 6 y las Figuras 3 y 4 se resumen los resultados clave de los ensayos BRAVO y CRUISE.

Tabla 5 Resultados a los Meses 6 y 12 (BRAVO)

	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)
Cambio medio en la agudeza visual al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar) (variable primaria)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (letras) (desviación estándar)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 6 ^a (%)	28,8	61,1
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 12 (%)	43,9	60,3
Proporción (%) que recibió rescate con láser en 12 meses	61,4	34,4

^a p<0,0001

Figura 3 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (BRAVO)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

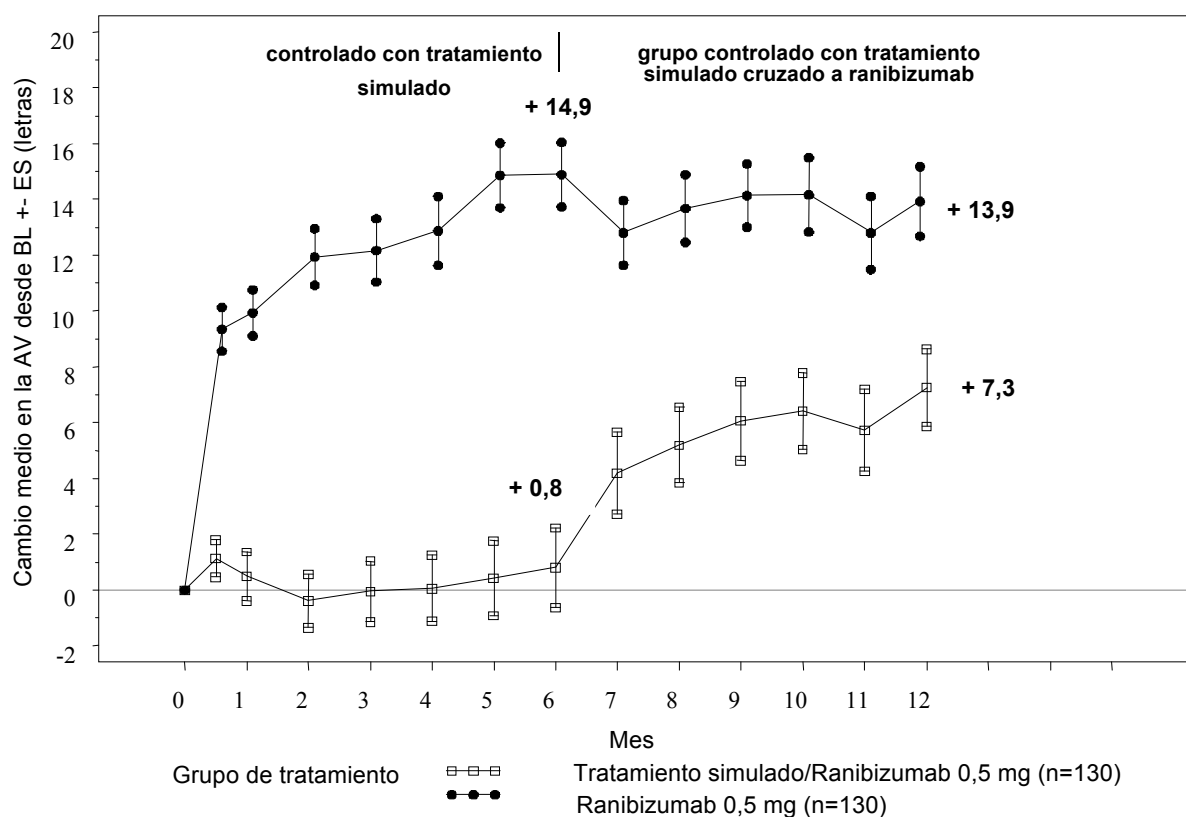
Tabla 6 Resultados a los Meses 6 y 12 (CRUISE)

	Tratamiento simulado/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Cambio medio en la agudeza visual al Mes 6 ^a (letras) (desviación estándar) (Variable primaria)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Cambio medio en la AVMC al Mes 12 (letras) (desviación estándar)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)

estándar)		
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 6 ^a (%)	16,9	47,7
Ganancia de ≥ 15 letras en agudeza visual al Mes 12 (%)	33,1	50,8

^a $p < 0,0001$

Figura 4 Cambio medio en la AVMC desde el inicio en el tiempo hasta el Mes 6 y el Mes 12 (CRUISE)



BL=valor inicial; ES=error estándar de la media

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una reducción continua y significativa del edema macular medido según el grosor central de la retina.

En pacientes con ORVR (BRAVO y ensayo de extensión HORIZON): Después de 2 años, los sujetos que fueron tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses y posteriormente cambiados al tratamiento con ranibizumab habían alcanzado ganancias comparables en AV (~15 letras) en comparación con los

sujetos que fueron tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~16 letras). Sin embargo, el número de pacientes que completaron 2 años fue limitado y en HORIZON sólo se programaron visitas de monitorización trimestrales. Por tanto, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar cuándo debe iniciarse el tratamiento con ranibizumab en pacientes con ORVR.

En pacientes con OVCR (CRUISE y ensayo de extensión HORIZON): Después de 2 años, los sujetos que fueron tratados con tratamiento simulado en los primeros 6 meses y posteriormente cambiados al tratamiento con ranibizumab no alcanzaron ganancias comparables en AV (~6 letras) en comparación con los sujetos que fueron tratados con ranibizumab desde el inicio del ensayo (~12 letras).

La mejora en la agudeza visual observada con el tratamiento con ranibizumab a los 6 y 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente medidos según las subescalas del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25) relativas a la actividad de cerca y de lejos. La diferencia entre Lucentis 0,5 mg y el grupo control fue evaluada al Mes 6 con valores p entre 0,02 y 0,0002.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ranibizumab aún no han sido estudiadas en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lucentis en los diferentes grupos de la población pediátrica en la DMAE neovascular, la afectación visual debida al edema macular diabético y la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (C_{max}) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml,

valorado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{\max} fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Las concentraciones séricas en un número limitado de pacientes con EMD indican que no puede excluirse una exposición sistémica ligeramente superior en comparación con la observada en pacientes con DMAE neovascular. Las concentraciones séricas de ranibizumab en pacientes con OVR fueron similares o ligeramente superiores en comparación con las observadas en pacientes con DMAE neovascular.

En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 9 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis 0,5 mg/ojo, se prevé que la C_{\max} de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la C_{\min} varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con DMAE neovascular, el 68% (136 de 200) de los pacientes tenían insuficiencia renal (leve en un 46,5% [50-80 ml/min], moderada en un 20% [30-50 ml/min] y grave en un 1,5% [<30 ml/min]). En el caso de pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían insuficiencia renal (leve en un 36,4%, moderada en un 9,5% y grave en un 2,3%). El aclaramiento sistémico fue ligeramente inferior, pero esto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración intravítrea bilateral de ranibizumab a macacos, a dosis de entre 0,25 mg/ojo y 2,0 mg/ojo una vez cada 2 semanas durante 26 semanas, ocasionó

efectos oculares dosis-dependientes.

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

Los cambios oculares microscópicos fueron relacionados con la inflamación y no eran indicativos de procesos degenerativos. Se observaron cambios inflamatorios granulomatosos en el disco óptico de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron, y en algunos casos se resolvieron, durante el periodo de recuperación.

Tras la administración intravítrea, no se detectaron signos de toxicidad sistémica. En un subgrupo de animales tratados se detectaron anticuerpos séricos y vítreos contra ranibizumab.

No se dispone de datos de carcinogenicidad ni de mutagenicidad.

En hembras de mono preñadas, el tratamiento con ranibizumab intravítreo resultando en exposiciones sistémicas máximas 0,9-7 veces la peor exposición clínica, no provocó toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad y no tuvo ningún efecto sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque en base a su efecto farmacológico, ranibizumab debe considerarse potencialmente teratogénico y

embrio/fetotóxico.

La ausencia de efectos mediados por ranibizumab sobre el desarrollo embrio-fetal está plausiblemente relacionado principalmente con la incapacidad del fragmento Fab de atravesar la placenta. Sin embargo, se describió un caso de niveles séricos de ranibizumab maternos elevados y presencia de ranibizumab en el suero fetal lo que sugiere que el anticuerpo contra ranibizumab actuó como proteína transportadora (conteniendo la región Fc) para ranibizumab, disminuyendo de ese modo su aclaramiento sérico materno y permitiendo su paso a la placenta. Dado que las investigaciones en el desarrollo embrio-fetal se llevaron a cabo en animales preñados sanos y las enfermedades (tales como la diabetes) pueden modificar la permeabilidad de la placenta para el fragmento Fab, el estudio debe interpretarse con cautela.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

α,α -trehalosa dihidrato

Hidrocloruro de histidina monohidrato

Histidina

Polisorbato 20

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,23 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo), con 1 aguja con filtro, 1 aguja para inyección y 1 jeringa (polipropileno). El envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales son para un solo uso.

Para la preparación de Lucentis para administración intravítrea, siga las siguientes instrucciones:

1. Antes de extraer la solución, se debe desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.
2. Incorporar la aguja con filtro de 5 µm (suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asépticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.
3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.
4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.
5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.

6. Incorporar la aguja de inyección (suministrada) a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.

7. Quitar el capuchón de la aguja de inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja de inyección de la jeringa.

Nota: Sujetar la aguja de inyección por el cono amarillo mientras se retira el capuchón.

8. Expulsar el aire de la jeringa y ajustar la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa cuidadosamente. La jeringa está lista para la inyección.

Nota: No secar la aguja de inyección. No tirar del émbolo hacia atrás.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/374/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22.01.2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05.2011

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

PVL: 857,21 Euros y PVP (IVA): 949,64 Euros. Con receta médica. Medicamento de Uso Hospitalario

(*) La indicación en el tratamiento de la afectación visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación.

